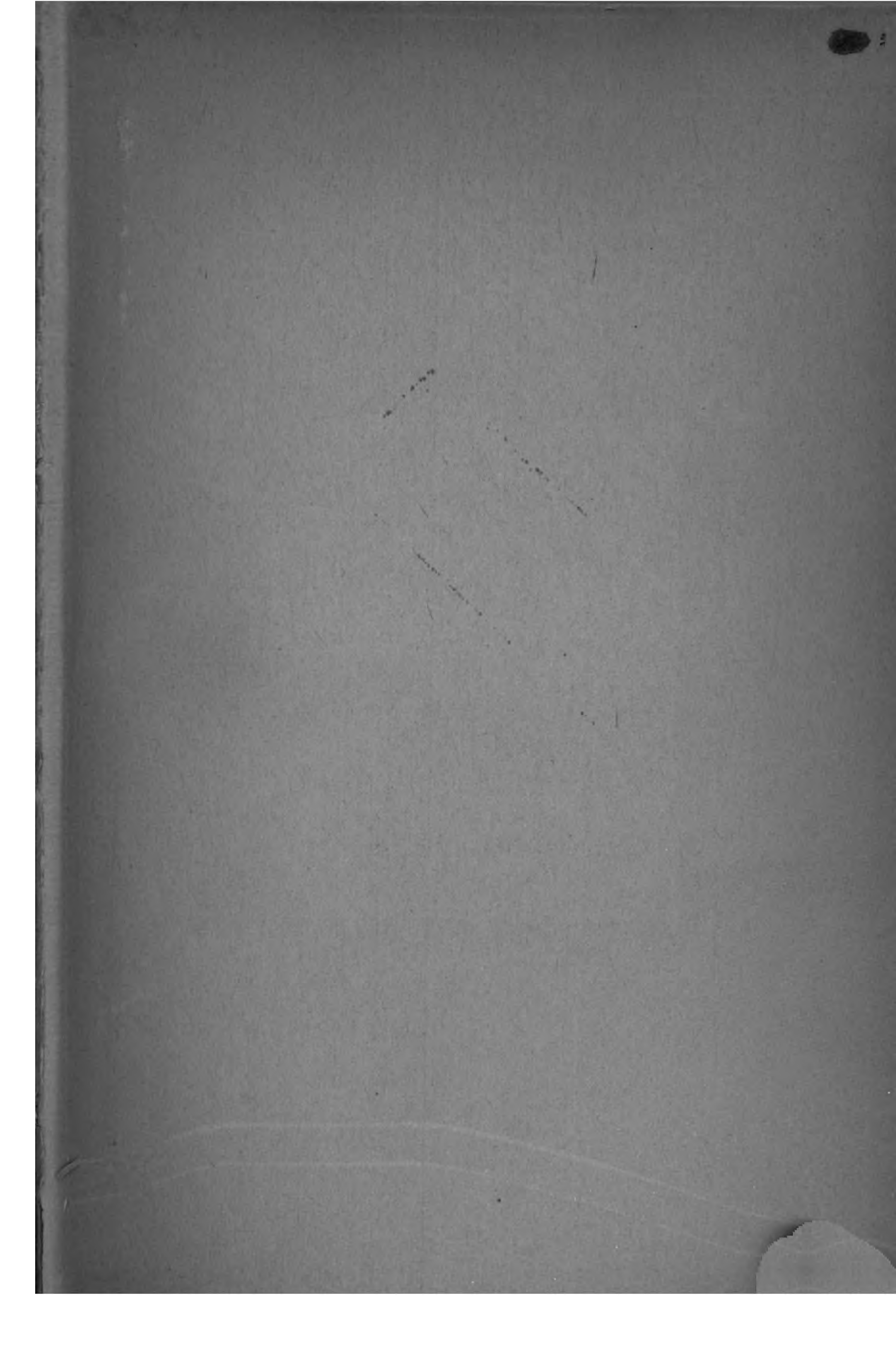
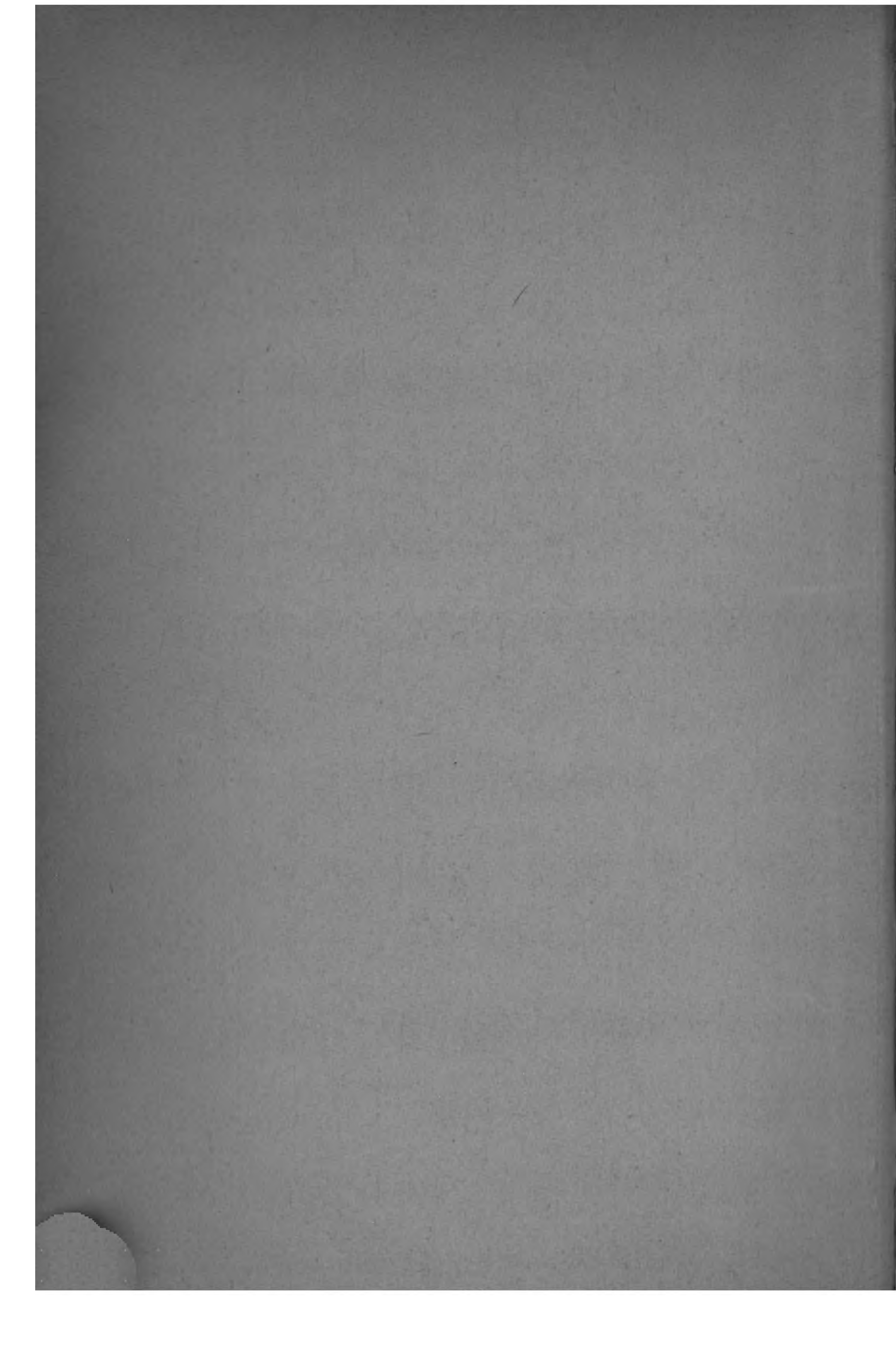




Biochemische Zeitschrift.

Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.

Herausgegeben von

E. Buchner-Berlin, **P. Ehrlich**-Frankfurt a. M., **F. Hofmeister**-Straßburg i. E., **C. von Noorden**-Wien, **E. Salkowski**-Berlin, **N. Zuntz**-Berlin.

unter Mitwirkung von

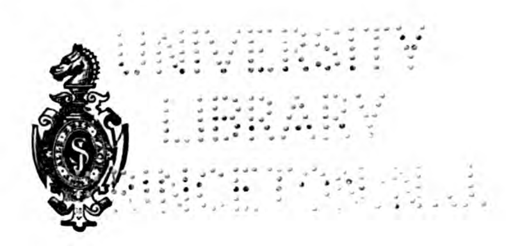
L. Asher-Bern, **J. Bang**-Lund, **G. Bertrand**-Paris, **A. Bickel**-Berlin, **F. Blumenthal**-Berlin, **Chr. Bohr**-Kopenhagen, **A. Bonanni**-Rom, **F. Bottazzi**-Neapel, **G. Bredig**-Heidelberg, **A. Durig**-Wien, **F. Ehrlich**-Berlin, **G. Embden**-Frankfurt a. Main, **S. Flexner**-New York, **S. Fränkel**-Wien, **E. Freund**-Wien, **U. Friedemann**-Berlin, **E. Friedmann**-Berlin, **O. v. Fürth**-Wien, **G. Galeotti**-Neapel, **H. J. Hamburger**-Groningen, **A. Heffter**-Berlin, **W. Heubner**-Göttingen, **R. Höber**-Zürich, **M. Jacoby**-Heidelberg, **R. Kobert**-Rostock, **M. Kumagawa**-Tokio, **D. Kurajeff**-Charkow, **F. Landolf**-Buenos Aires, **L. Langstein**-Berlin, **P. A. Levene**-New York, **L. von Liebermann**-Budapest, **J. Loeb**-Berkeley, **A. Loewy**-Berlin, **A. Magnus-Levy**-Berlin, **J. A. Mandel**-New-York, **L. Marchlewski**-Krakau, **P. Mayer**-Karlsbad, **L. Michaelis**-Berlin, **J. Morgenroth**-Berlin, **W. Nernst**-Berlin, **W. Ostwald**-Leipzig, **W. Palladin**-St. Petersburg, **W. Pauli**-Wien, **R. Pfeiffer**-Königsberg, **E. P. Pick**-Wien, **J. Pohl**-Prag, **Ch. Porcher**-Lyon, **F. Roehmann**-Breslau, **S. Salaskin**-St. Petersburg, **N. Sieber**-St. Petersburg, **M. Siegfried**-Leipzig, **Zd. H. Skraup**-Wien, **S. P. L. Sörensen**-Kopenhagen, **K. Spiro**-Straßburg, **E. H. Starling**-London, **F. Tangl**-Budapest, **H. v. Tappeiner**-München, **H. Thoms**-Berlin, **J. Traube**-Charlottenburg, **A. J. J. Vandevelde**-Gent, **A. Wohl**-Danzig, **J. Wohlgemuth**-Berlin.

Redigiert von

C. Neuberg-Berlin.

Vierzehnter Band.

Mit 2 Tafeln.



Berlin.
Verlag von Julius Springer.
1908.

Druck von Oscar Brandstetter, Leipzig.

Inhaltsverzeichnis.

Untersuchungen über die physiologische Permeabilität der Zellen.

Von

Leon Asher.

(Aus dem Physiologischen Institut zu Bern.)

(*Eingegangen am 1. September 1908.*)

Mit 1 Figur im Text.

Inhaltsangabe.

Einleitung.

Die Permeabilität der Zellen ist ein Gegenstand, dem zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre gewidmet worden sind. Die Permeabilität der Zellen ist von so großer Bedeutung als ein grundlegendes Problem der allgemeinen Physiologie, daß es keiner besonderen Rechtfertigung für eine vielseitige und oft wiederholte Bearbeitung derselben bedarf. Fragestellungen und Methoden, welche neuerdings bei der Erforschung dieses Problems angewandt wurden, haben dadurch eine große Bereicherung erfahren, daß man sich des reichen Rüstzeuges, welches die physikalische Chemie liefert, bedienen konnte. Hierdurch sind unsere Kenntnisse auf gewissen Gebieten sehr vermehrt worden, aber auf anderen wiederum ist der Fortschritt geringer gewesen. Es ist nämlich unverkennbar, daß einmal die Untersuchungen in der großen Mehrzahl der Fälle unter Versuchsbedingungen angestellt wurden, welche entweder weit über die Grenzen der physiologischen nach der quantitativen Seite gehen oder überhaupt sich sogar qualitativ nicht an diese Grenzen halten. Beides ist berechtigt und notwendig, birgt aber die Gefahr in sich, daß das eigentliche physiologische Geschehen gar nicht zum Ausdruck kommen kann, sondern nur ein physikalisch-chemischer Vorgang an den Zellen, dessen Zusammenhang mit dem physiologischen Geschehen nicht notwendigerweise ein unmittelbarer zu sein braucht. Hierfür müßten in jedem Falle erst die Kriterien gesucht werden. Sodann hat die Erforschung der Permeabilitätsfrage eine gewisse, nicht im Interesse des physiologischen Problems liegende Einseitigkeit dadurch erhalten, daß sie vielfach auf zwei allerdings sehr wichtige Gesichtspunkte beschränkt wurde, nämlich auf die Permeabilität hypothetischer, lipoidgetränkter Plasmahäute und auf den durchaus nicht spezifisch definierten Kolloidzustand der Zellen. Bei der Erörterung der Permeabilitätsverhältnisse der Drüsenzellen werde ich näher hierauf eingehen, weil dort, wie mir scheint, am klarsten zutage tritt, daß die erwähnte Betrachtungsweise der Fülle der beobachtbaren Tatsachen nicht ganz gewachsen sind. Eng in Zusammenhang mit den bis jetzt besprochenen Fragen steht ein weiteres, vielleicht noch wichtigeres Bedenken hinsichtlich der Benennung selbst des Problemes, das zur Untersuchung steht. Der Ausdruck Permeabilität der Zellen oder Gewebe

ist teils zu unbestimmt, zu vieldeutig, umfaßt eine Reihe von Erscheinungen, welche physiologisch mehr oder weniger scharf sich voneinander trennen lassen, teils beruht seine Anwendung auf einer zu weit gehenden Analogisierung der Vorgänge, welche der Physikochemiker unter dem Begriff Permeabilität zusammenfaßt, mit denjenigen, welche im physiologischen Experimente beobachtet werden.

Immerhin hat sich das Wort Permeabilität so weit eingebürgert, daß es vielleicht unpraktisch ist, den Gebrauch des Wortes umgehen zu wollen, um so mehr als trotz des unbestimmten Inhaltes des Ausdruckes sehr oft der Sache noch an bestimmte physiologische Vorgänge gedacht wird. Es scheint mir aber geraten, zwischen physiologischer Permeabilität und Permeabilität schlechthin zu unterscheiden. Unter physiologischer Permeabilität im engeren Sinne verstehe ich den Eintritt und Austritt von im Organismus vorkommenden Substanzen innerhalb der Grenzen der normalen Konzentrationsverhältnisse in und aus Zellen, welche unter physiologischen Bedingungen stehen und mit denen die betreffenden Substanzen in der Norm in Berührung kommen. Im Interesse der Experimentaluntersuchung, welche an die gegebene Definition sich nicht zu halten braucht und kann, wenn sie derselben nur bei der Kritik eingedenk ist, ist es praktisch, eine physiologische Permeabilität im weiteren Sinne zuzulassen. Die Erweiterung kann nach der quantitativen und nach der qualitativen Seite hin geschehen, in dem entweder die im Organisimus vorkommenden Substanzen in größerer Quantität angewandt oder die Zellen in Berührung gebracht werden mit Stoffen, mit denen sie in der Norm nichts zu tun haben, seien diese Stoffe nun körpereigen oder körperfremd. Das Kriterium dafür, daß man es bei Untersuchungen solcher Art noch mit einer physiologischen Permeabilität zu tun hat, ist darin gegeben, daß die normale Funktion der betreffenden Zelle nicht leidet. Der Unterschied zwischen physiologischer Permeabilität im engeren und weiteren Sinne ist größer als vielleicht im ersten Augenblick erscheint. Es können nämlich sehr wohl abnorme Stoffe oder Stoffe in abnormer Konzentration mit den Zellen in Berührung kommen, ja sogar dieselben durchwandern, ohne daß die physiologische Funktion leidet. Die Unverändertheit

der physiologischen Funktion beweist in diesem Falle nur, daß der betreffende Stoff ohne Schädigung des morphologischen und funktionellen Aufbaues der Zelle auf Grund gewisser physikalisch-chemischer Eigenschaften derselben ein- oder durchgewandert ist. Es ist aber damit absolut noch nicht gesagt, daß der Modus derselbe sei wie bei der physiologischen Permeabilität im engeren Sinne. Es können beispielsweise zwei Stoffe, von denen der eine körperfremd oder wenigstens zellfremd ist, beide physikalisch-chemisch sich sehr nahe stehen, beide ohne Schädigung der Zelle dieselbe durchwandern, und doch kann, nicht muß, der zugrunde liegende Vorgang in beiden Fällen ein ganz verschiedener sein. Da die Zelle zusammengesetzt ist aus einer Reihe mit sehr verschiedenen Eigenschaften begabten Bestandteilen, welche überall in der Zelle verbreitet sind, kann der im Endeffekt ganz gleiche Vorgang — Durchtritt einer Substanz durch die Zelle — an ganz verschiedene Bestandteile, beziehentlich ganz verschiedene Prozesse geknüpft sein. Wenn bei einer Untersuchung der Permeabilität tierischer Zellen eine lange Reihe von indifferenten Substanzen, welche durch ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften zusammengehören, sich auch in bezug auf ihre Permeabilität gesetzmäßig entsprechend verhalten, so kann daraus zunächst nur geschlossen werden, daß in der Zelle Bestandteile vorhanden sind, welche die betreffenden Substanzen durch irgendeinen Prozeß, beispielsweise mechanische oder chemische Affinität, Lösungsvermögen oder anderes aufnehmen. Keineswegs ist aber zugleich damit gesagt, daß alle Substanzen durch die gleichen Bestandteile der Zelle oder durch die gleichen Prozesse in der Zelle dazu gekommen sind, hindurchzutreten. Sowie man in der Lage ist, genaue quantitative Versuche über den Umfang und die Geschwindigkeit der bekannterweise physiologischen Permeabilität anzustellen, machen sich mehr oder weniger deutlich Unterschiede geltend. Ich erinnere hierbei an die verschiedene Resorptionsgeschwindigkeit bestimmter zusammengehöriger anorganischer Salze aus dem Dünndarm, an das verschiedene Verhalten von NaCl und KCl bei der Harnsekretion, an die verschiedene Absonderungsgeschwindigkeit und Größe einzelner Salze durch den Speichel, um nur einige naheliegende Beispiele zu nennen.

Um nicht mißverstanden zu werden, möchte ich eigens noch einmal hervorheben, daß sehr wohl eine körper- oder zellfremde Substanz, für welche eine Zelle Permeabilität besitzt, in einen physiologischen Prozeß genau der gleichen Art wie die körpereigenen Stoffe einbezogen werden kann. Das Kriterium hierfür ist, daß die Zelle oder das Gewebe während des Versuches funktioniert, daß also die normale Funktion und ihre etwaigen Äußerungen wie histologische Veränderungen, Wärmetönungen, Sauerstoffverbrauch, Konzentrationsarbeit positiver oder negativer Art und ähnliches zutage treten. Aber nicht allein eine normale, sondern auch das nicht normale neue Auftreten einer Funktion, vorausgesetzt daß sie eine Funktion der lebenden Zelle sei, ist als Kriterium einer physiologischen Permeabilität körperfremder Substanzen anzusehen, beispielweise die Bildung von Antikörpern, die jedenfalls als neue Funktion anzusehen ist, wenn sie, auch wie ich anderwärts ausführte, als „vitale Potenz" im Organismus vorgebildet ist. (L. Asher, Zeitschrift für Sinnesphysiologie 41, 177, 1906). In ein logisch wohl abgegrenztes Schema lassen sich biologische Tatsachen vorerst nicht einzwängen.

Die physiologische Permeabilität läßt eine verschiedene Einteilung zu. Eine sehr naheliegende ist die in eine statische und eine dynamische Permeabilität, womit der Unterschied bei Ruhe und Tätigkeit gekennzeichnet werden soll. Dieser oft außer acht gelassene Unterschied ist sehr tiefgreifender Natur. Manche Funktion hat als ihr markantestes Sympton eine Äußerung dieses Unterschiedes. Bei der Sekretion z. B. ist die statische Permeabilität eine äußerst geringe, besteht nur in der Aufnahme der zum Bestand der Zelle notwendigen Stoffe, während die dynamische Permeabilität eine quantitativ und qualitativ erheblich von der statischen abweichende ist. Die dynamische Permeabilität wiederum läßt sich am besten in herkömmlicher Weise nach bekannten physiologischen Funktionen einteilen, in das Scheidevermögen der Zellen (Sekretion im weiteren Sinne), das Resorptionsvermögen und die direkt weder in Sekretion noch in Resorption bestehende allgemeine Permeabilität der Zellen.[1])

---

[1]) Seit Abfassung dieser Darlegung erschien eine inhaltsreiche Monographie von H. Zangger, Über Membranen und Membranfunk-

In den nachfolgenden Studien bringe ich einige Beiträge zur physiologischen Permeabilität der Drüsenzellen, der Zellen seröser Häute und der Blutgefäße.

Teil I.

Das Scheidevermögen der Drüsenzellen.

Betrachtungen zur allgemeinen Physiologie der Sekretion.

Das Scheidevermögen der Drüsenzellen, wie ich den Lehren Carl Ludwigs folgend die physiologische Permeabilität der Drüsenzellen in früheren Arbeiten wie in der vorliegenden bezeichnet habe, ist der Ausdruck eines verwickelten Vorganges. Das Scheidevermögen der Drüsen besteht in einer Auslese von im Blute vorkommenden Stoffen und deren Ausscheidung mit oder ohne Umarbeitung derselben in das Sekret, wenn es sich um Drüsen mit äußerer Sekretion handelt. Der Vorgang ist dort, wo man ihn näher untersucht hat, begleitet von morphologischen Veränderungen und verschiedenen Äußerungen von Energieumwandlungen. Die chemische Zusammensetzung der Sekrete bietet das am leichtesten beobachtbare und auffallendste Anzeichen des Scheidevermögens der Drüsenzelle, indem nämlich bei der Mehrzahl der Sekrete die einfach gelösten anorganischen Bestandteile in einer ganz anderen Konzentration vorkommen als im Blut und in der Gewebsflüssigheit, aus welcher sie stammen. Dieser Unterschied muß methodisch als die Fundamentalerscheinung der Drüsensekretion angesehen werden, die Bildung neuer Produkte ist ein vom Standpunkt der Sekretionslehre sekundärer Vorgang. Das Scheidevermögen ist bei der Mehrzahl der Drüsen eine Äußerung der dynamischen Permeabilität, indem es erst infolge einer entweder nervösen oder chemischen Reizung der Drüsenzelle geweckt wird. Das Dynamische hierbei tritt weiter dadurch hervor, daß qualitativ und quantitativ das Scheidevermögen in Abhängigkeit steht von der Größe des einwirkenden Reizes. Diese Abhängigkeit ist aber nicht die einzige, sondern es besteht noch die weitere, daß bei gleich bleibendem Reiz und gleich bleibender Zusammen-

---

tionen in den Ergebnissen der Physiologie, 7, 99, 1908. Ich möchte ausdrücklich auf diese Monographie verweisen;

setzung der umspülenden Flüssigkeit bei einzelnen Drüsen das Scheidevermögen noch abhängt von Einflüssen, welche den die Drüse beherbergenden Organismus treffen oder getroffen haben. Andererseits besteht zwar eine Abhängigkeit von der Zusammensetzung des umspülenden Blutes, aber sie ist eine nur geringe.

Alles, was bis jetzt über das Scheidevermögen der Drüsen ausgeführt wurde, ist nicht mehr als eine Aufzählung von beobachteten Tatsachen gewesen. Das Hypothetische beginnt erst bei dem Versuch, die Prozesse selbst, welche diesen Tatsachen zugrunde liegen, zu zergliedern. Bei der Analyse wird man zweckmäßigerweise davon ausgehen, daß das Scheidevermögen der Drüsenzellen mindestens in zwei Akte zerfällt, die Auslese und die Ausscheidung. Ich sage mindestens, weil an die Möglichkeit gedacht werden muß, daß die Zahl der tatsächlich ablaufenden Akte eine größere sei. Um eine Wegleitung für eine solche weitergehende Einteilung zu gewinnen, wird man am besten von denjenigen Drüsenzellen ausgehen, deren Scheidevermögen erst durch einen Reiz ausgelöst wird. Der Übergang reizbarer Teile der Drüsenzelle vom Zustand der Ruhe in denjenigen der Erregung wäre demnach der erste Akt. (Ich sehe, um die Darstellung nicht zu komplizieren, an dieser Stelle ganz davon ab, daß dieser Übergangsprozeß selbst ein verwickelter ist und daß nach Langleys weit ausschauender Theorie eigene rezeptive Substunzen dabei betätigt sind.) Der zweite Akt wäre die infolge des Erregungsprozesses geänderte Permeabilität der Zellseite, welche an die umspülende Flüssigkeit grenzt, und die Hand in Hand damit gehende Auslese von Gewebsflüssigkeitsbestandteilen. Ob die Permeabilitätsänderung und die Auslese von Bestandteilen getrennte Vorgänge sind, bedarf besonderer Erwägung. Es könnte daran gedacht werden, daß überhaupt keine Permeabilitätsänderung der Grenzflächen der Zelle beim Übergang aus dem Stadium der Ruhe in den der Erregung stattfindet, sondern die Erregung nur Bedingungen für die Entstehung einer Triebkraft, nach der Zelle hin gerichtet, setzt. Der Übertritt von Stoffen aus der Gewebsflüssigkeit in die spezifische Zelle geschieht im Lichte dieser Anschauung, nicht durch Änderung der Zellpermeabilität — diese bliebe vielmehr konstant —, sondern durch irgend-

einen Potentialunterschied der Kraft auf beiden Seiten der Zelle, welche Kraft man rein hypothetisch als eine mechanische, chemische oder elektrische denken kann. Da, wo die Sekretion eine kontinuierliche ist, ist diese postulierte Permeabilitätsänderung als gesonderter Faktor nicht leicht diskutierbar. Anders bei den nur auf Reiz erfolgenden Absonderungen. Hier ist die Annahme einer vom Ruhezustand abweichenden Permeabilität die einfachere Vorstellung, weil man sonst einen stetigen Übertritt von Sekretbestandteilen aus der Gewebeflüssigkeit in die Zellen annehmen müßte, wofür keine Anhaltspunkte existieren. Denn während es leicht ist, wie ich im dritten Teile dieser Arbeit zeigen werde, eine Veränderung des eine tätige Drüse durchströmenden Blutes nachzuweisen, fällt jede Veränderung dahin, sobald die Drüse in den untätigen Zustand übergeführt wird. An einzelnen Organen, wie z. B. den Muskeln, gibt es experimentell gefundene Tatsachen, welche für eine veränderte Permeabilität im tätigen Zustand sprechen. Die geänderte Permeabilität der Grenzfläche würde, falls man sie zugibt, am einfachsten erklärbar sein durch den Einfluß eines im Zustande der Erregung gebildeten Stoffes. Wie man auch über diese hier aufgeworfene Frage einer Permeabilitätsänderung der Grenzfläche denken mag, das unzweifelhaft Wichtigere ist der eigentliche Ausleseprozeß. Es ist so viel schon an tatsächlichem Material beisammen, daß es nicht nochmaliger Begründung bedarf, daß dieser eigenartige Ausleseprozeß bis jetzt noch nicht an künstlich hergestellten Membranen, so wie er wirklich ist, beobachtbar oder nachahmbar ist. Auch versagten bis jetzt alle die Theorien, welche zur Erklärung des Stoffaustausches zwischen Zelle und ihrer Umgebung aufgestellt worden sind, und das gilt fast noch mehr von den neueren, auf Lipoidlöslichkeit und Kolloidzustand besonderes Gewicht legenden Anschauungen. Diese letzteren sind in der Sekretionslehre u. a. deshalb wenig förderlich, weil es sich in erster Linie um Transport von Wasser und anorganischen Salzen handelt; die Zelllipoide einerseits sind aber angeblich für Salze wenig gut permeabel, der kolloidale Zustand andererseits bietet in seinen bis jetzt untersuchten Eigenschaften keine bemerkenswerte Aufklärung für die große und variable Wasserausscheidung bei der Drüsensekretion. Überhaupt bietet vorerst die experimentelle

Untersuchung der einzelnen Akte der verschiedenen Drüsensekretionen ein ungemein viel aussichtsvolleres und reichhaltigeres Arbeitsfeld nicht allein für das spezielle Thema der einzelnen Drüsen, sondern für die allgemeine Physiologie der Drüsensekretion und somit des Protoplasmas als der Versuch, von irgendeinem einheitlichen physikalisch-chemischen Gesichtspunkte ausgehend die Drüsensekretion zu erklären. Nehmen wir z. B. den schon erwähnten physikalisch-chemisch sehr eingehend durchforschten Kolloidzustand. Ein Gewinn ist mit der Ersetzung des Begriffes Protaplasma durch den des „kolloiden Zustandes" nicht gewonnen; denn um die Vielheit der Erscheinungen bei der Sekretion gehörig zu würdigen, müßte man auch eine Vielheit des kolloidalen Zustandes annehmen. Somit wäre man um eine der größten Schwierigkeiten nicht herumgekommen, die Unbestimmtheit der Begriffe wäre die alte wie beim „Protoplasma" und der neue Begriff außerdem an dynamischen Möglichkeiten ärmer als der alte Protaplasmabegriff. Ich skizziere hier ganz kurz einige der vielen Probleme der Auslese durch das Protaplasma der Drüsenzelle: NaCl durch Speicheldrüse, Niere und Thränendrüsenzelle einerseits, Milchdrüse und Schweißdrüse andererseits, Ka durch Nieren und Milchdrüsenzelle, Ca durch die Milchdrüsenzelle, Na_2CO_3 durch die Pankreaszelle usw.; ferner die durchaus verschiedene Wasseraufnahme der einzelnen Drüsenzelle. Diese und manche andere Fälle von Auslese lassen sich untersuchen in der Abhängigkeit vom Zustand der Zelle, von der Stärke des Absonderung auslösenden Reizes, von der Zusammensetzung des Blutes und von den Verhältnissen anderer dem Gesamtverband des Organismus angehörenden Zellen (Korrelation). Die Auslese von Stoffen aus dem Blute ist natürlich ein Vorgang, der bei jeder Zelle eine Rolle spielt, aber bei der Drüsenzelle ist er markanter und von einer großen Anzahl experimentell variierbarer Bedingungen abhängig. Isoliert und unmittelbar ist freilich die Auslese nicht erforschbar, sondern nur mittelbar an der Sekretzusammensetzung; es liegt aber kein Grund vor, zu zweifeln, daß die Absonderung ein getreues Bild der Auslese gibt. Was man bis jetzt über den Ausleseprozeß sagen kann, ist hypothetischer Natur. Sehr hoffnungsvolle Ansätze zu einem Verständnis des Vorganges liegen in dem von Hof-

meister erkannten und Spiro weiter ausgeführten Selektionsvermögen verschiedener kolloider Membranen nach der Seite physikalischer Analogien. Dieses Auslesevermögen scheint eng verknüpft mit einer Speicherung zu sein. Denn es ist ein fast allgemeines Charakteristikum echter Drüsenzellen, daß sie erfüllt sind von corpusculären Elementen (Granula), welche im (relativen) Ruhezustand der Drüse sich anhäufen und bei der Tätigkeit derselben Wandlungen unterworfen sind. Da diese Granula in anscheinend gleichem Umfange in Drüsen sowohl mit einem etwas konzentrierteren Sekret wie auch mit einer äußerst dünnflüssigen Absonderung vorkommen (z. B. Pankreaszellen und Schweißdrüsenzellen), können diese Partikel nicht angesehen werden als ausschließlich bestimmt zur Bildung von organischem Material im Sekret. Vielmehr scheinen sie das morphologische Substrat für die Speicherungsvorgänge in den Drüsenzellen zu sein, wobei selbst Wasser zu dem Aufspeicherungsmaterial gehören kann. Die Annahme, daß besondere Substrate in der Zelle für die Aufspeicherung von dem Blute entnommener Stoffe und für deren eventuelle weitere Verarbeitung vorhanden sind, erfordert eine nochmalige Berücksichtigung der Permeabilitätsfrage. Gesonderte Aufspeicherungsorgane bedürfen einer Zufuhr von Material und zwar einer anderen in der Ruhe als in der Tätigkeit; diesem Postulate würde eine variable Permeabilität der Zellgrenze gegen die Gewebsflüssigkeit am ehesten gerecht. Es sind über die Art und Weise, wie die Auslese beziehentlich die Aufspeicherung zustande kommt, eine Reihe von Vorstellungen möglich. Ich werde später eine Hypothese kurz skizzieren, die, da zu wenig experimentelle Grundlagen existieren, natürlich nur den Wert einer Arbeitshypothese haben kann.

Der letzte und wichtigste Akt ist nun derjenige der eigentlichen Absonderung: Permeabilitätsänderung, Auslese und Speicherung sind vielen Zellen, nicht bloß den Drüsenzellen eigen; echte Absonderung, nicht Exkretion, die wiederum Gemeingut jeder Zelle ist, nur den Drüsenzellen. Daß auch über die Kräfte, welche dem Absonderungsvorgang zugrunde liegen, bis jetzt nur Hypothesen geäußert worden sind, lehren übereinstimmend neuere Bearbeitungen der Sekretionslehre, wie sie beispielsweise in den letzten Jahren von Hamburger, Hoeber und Overton gegeben wurden. Deshalb soll an dieser Stelle nur eine

analysierende Beschreibung der Vorgänge gegeben werden. Eine Erscheinung, welche sehr in die Augen springend ist, besteht in der ausgeprägten Einhaltung einer vorgeschriebenen Richtung des Stofftransportes, also einer Polarität der Drüsenzelle. Diese Polarität teilt sie mit den gleichfalls als Drüsenzellen zu betrachtenden Resorptionszellen z. B. denjenigen des Darmes. Es ist, wie besonders O. Cohnheim betont hat, für die lebende Darmzelle charakteristisch, daß sie Zucker nur nach einer Richtung vom Lumen nach dem Darminnern wandern läßt, während eine Schädigung der Zelle diese Richtungseinseitigkeit aufhebt. Ein sehr markantes Beispiel der Einhaltung einer bestimmten Richtung liegt in der Ausscheidung der Gallensäuren durch die Leberzelle vor.

Den einmal gebildeten Gallensäuren stehen drei Wege offen, um aus der Zelle hinauszugelangen, die Gallenwege, die Lymphwege und die Blutgefäße. Soweit unsere Kenntnisse reichen, liegt in der anatomischen Anordnung der drei Wege relativ zur Zelle kein Moment vor, welcher einen Weg als den von vornherein begünstigten erscheinen lassen würde, ja, nach den neuesten schönen Untersuchungen von Herring und Simpson (Herring und Simpson, Sutherland Proc. Roy. Soc. London, B, 1906, 18) würde man geneigt sein, jedenfalls die Blutwege für bevorzugt zu halten. Tatsächlich gehen aber unter normalen Verhältnissen die Gallensäuren ausschließlich in die Gallenwege; sobald aber durch Obstruktion der Übertritt in die Gallenwege erschwert oder verhindert wird, gehen die Gallensäuren in die Lymphwege, jedoch nicht in die Blutcapillaren über. Diese wichtige Tatsache, welche nur unter ganz ausgesucht künstlichen Bedingungen verwischt wird, muß trotz einiger Einwendungen, z. B. von Wertheimer, nach wie vor festgehalten werden. Sie zeigt in sehr demonstrativer Weise die Bevorzugung gewisser Richtungen in der Zelle selbst für freigelöste krystallinische Produkte. Man kann die Bevorzugung der Gallen und Lymphwege nicht dadurch erklären, daß man auf einen größeren Druck in den Blutcapillaren rekurriert; denn der Druck in den Gallencapillaren ist höher. Eine andere Erklärung, welche möglich ist, wäre die, daß die einzelnen Wege durch verschieden durchlässige ultramikroskopische Grenzflächen von dem Zellprotoplasma geschieden seien. Diese Erklärung

hätte den Vorteil, daß sie sich gründet auf eine zu postulierende, ziemlich verwickelte Organisation der spezifischen Zelle. Andererseits bedeutet sie vorläufig nur eine Verlegung des Problemes. Ich habe bei diesem Beispiel etwas ausführlicher verweilt, weil es ein typisches ist und weitere Ausführungen naheliegender Art über die „Polarität" der Drüsenzelle erspart.

Mit der soeben besprochenen Erscheinung in engstem Zusammenhang stehen die Bewegungsvorgänge, welche die mikroskopische Untersuchung enthüllt. In allen bisher untersuchten Fällen ist die Bewegung der Granula, Vacuolen usw. — um solche handelt es sich wesentlich — eine einseitig gerichtete. Es ist nicht nötig, wenn auch nicht absolut ausgeschlossen, etwa im Sinne Altmanns an eine aktive Bewegung der betreffenden Elemente zu denken. Aber auch einer passive Bewegung der Art, wie sie an den morphologischen Elementen der Drüsenzelle beobachtbar ist, setzt irgendeine präformierte Einrichtung voraus, welche zum Einhalten einer bestimmten Bahn zwingt.

Der Absonderungsvorgang selbst nun ist ferner derjenige Akt der Drüsentätigkeit, welcher unter einer Energieentwicklung verläuft, die sich u. a. in dem hohen, den Blutdruck übersteigenden Sekretionsdruck und in der zur Konzentration beziehentlich zur Verdünnung erforderlichen gleichfalls sehr hohen osmotischen Arbeit nach außen kund tut. Die Energieentwicklung hierzu hat ihren Sitz in der spezifischen Zelle und beruht auf aktiven Vorgängen in derselben. Diese letztere, für das Verständnis der Drüsensekretion prinzipiell wichtige Behauptung gründet sich vor allem darauf, daß die Verknüpfung von Sekretion und Stoffwechselvorgängen, welche früher allein auf Ludwigs klassischen Nachweis der Wärmebildung bei der Speichelabsonderung sich stützen konnte, seither durch den wichtigen Nachweis von O. Frank und Fr. Voit (O. Frank und Fr. Voit, Zeitschr. f. Biol. N. F. 26, ganze Reihe 44, 111, 1903), daß am kurarisierten Tier Drüsensekretion den Stoffwechsel steigert, und durch die schönen Studien von Barcroft, Brodie und Starling (vollständige Literatur hierüber, Ergebnisse der Physiol. 1908, J. Barcroft, zur Lehre vom Blutgaswechsel in den verschiedenen Organen, S. 699) über den Sauerstoffverbrauch und die CO_2-Bildung bei der Drüsen-

sekretion eine durchaus gesicherte Tatsache geworden ist. Die Schwierigkeit, welche hier noch besteht, ist die, daß man noch keinen sicheren Anhaltspunkt hat, mit welcher Phase des Absonderungsvorganges die Stoffwechselprozesse in nächster Beziehung stehen. Insofern die betreffenden Stoffwechselvorgänge bei allen bis jetzt untersuchten Drüsensekretionen nachweisbar waren, müssen sie auf allen Drüsen gemeinsame Prozesse zurückgeführt werden, d. h. aber sie könnten sowohl dem Auslese-, dem Aufspeicherungs- und dem Ausscheidungsvorgange angehörend sein. Aus diesem Grunde muß vorerst bei der Beurteilung des eigentlichen Absonderungsvorganges der Sekretionsdruck und die osmotische Arbeit im Vordergrunde stehen, wenn auch bei einer weiter durchführbaren Analyse den Stoffwechselvorgängen die größere Bedeutung zukommen wird. Über die Natur der Triebkräfte, welche Wasser und gelöste Bestandteile aus der Zelle in die Ausführungswege der Drüse führen, läßt sich keine Angabe machen.

Das Hauptresultat, welches aus dieser kurzen Skizze der allgemeinen Physiologie des Scheidevermögens hervorgehen sollte, ist, daß alles, was am Sekretionsvorgang wesentlich ist, in Vorgängen besteht, die sich in der Zelle abspielen. Dieser Grundanschauung zufolge sollte es Aufgabe der Experimentalforschung sein, die Absonderung vornehmlich so zu untersuchen, daß sie unter variablen, experimentell herbeigeführten Zuständen der Drüsenzelle abläuft. Dieses Postulat ist leider nur in sehr beschränktem Maße rein zu erfüllen. Reizung sekretorischer Nerven und Anwendung von Giften, deren Wirkung sich als auf die absondernde Zelle lokalisiert nachweisen läßt, sind Mittel, welche diesem Zweck dienen sollen. In früheren Arbeiten von mir und meinen Schülern habe ich die Aktivitätsmethode benutzt, bei welcher die Absonderung untersucht wird, während ein bekannter, experimentell angeregter Vorgang in der Drüsenzelle abläuft. (L. Asher, Zeitschr. f. Biol. 45, 121 u. 143, 1903.) Diese Methode ist noch mannigfacher Anwendung fähig. Leichter zu handhaben und von größerer Variationsbreite ist zurzeit jedoch eine mehr indirekte Methode, nämlich die Änderung der Blutzusammensetzung und die Untersuchung der Sekrete hiernach. Derartiger Untersuchungen gibt es zahlreiche, und es ist daher nicht nötig, hier kritisch auseinanderzusetzen, inwiefern

bei diesen Untersuchungen auch die Prozesse in den Drüsenzellen indirekt mit Gegenstand der Untersuchung werden. Ich selbst habe gemeinschaftlich mit Cutter (L. Asher und W. S. Cutter, Zeitschr. f. Biol. 40, 535, 1900), ähnlich wie früher Heidenhein, Werther, Novi, Langley und Fletcher und Nolf und neuerdings Botazzi und seine Schüler das Scheidevermögen der Drüsen bei Änderung der Blutzusammensetzung untersucht, und an diese Untersuchungen knüpfe ich mit den folgenden Versuchen an. Auch sollte der Versuch gemacht werden, die Drüsenzelle selbst zu beeinflussen.

Das Scheidevermögen der Drüsen bei künstlich veränderter Blutzusammensetzung und unter Einfluß von Saponin.

A. Einfluß der bloßen Veränderung der Blutzusammensetzung.

Ein besonderes Interesse knüpft sich an die Frage, wie die Drüsenzelle sich verhält, wenn die Zusammensetzung des Blutes an solchen Substanzen, welche normalerweise im Sekrete vorkommen, geändert wird; denn daß die Drüsenzellen für solche Stoffe im physikalisch-chemischen Sinne permeabel sind, ist Tatsache, das bemerkenswerte aber ist, daß der Umfang der Permeabilität mehr oder weniger eng umgrenzt ist. Die physiologischen Faktoren, von denen der Umfang dieser Permeabiliät abhängig sein könnte, sind der experimentellen Prüfung zugänglich. Ein anderer, sehr verwandter Fall, der gleichzeitig mit untersucht werden kann, ist der, daß solche Substanzen welche im Blute, aber nicht im Sekrete vorkommen, der experimentellen Veränderung unterworfen werden.

Methodisches.

Zu allen Versuchen dieses Teiles der Arbeit dienten Hunde, welche in Äthernarkose sich befanden. Da die wesentlichsten Versuche an den Speicheldrüsen angestellt werden sollten, wurden die beiden Ducti Whartoniani mit Glaskanülen versehen. Meist wurde die Speichelabsonderung aus besonderen Gründen durch Pilocarpin angeregt; in einigen Fällen wurde jedoch die Chorda

tympani präpariert und auf Ludwigsche Hartgummielektroden oder auch Handelektroden, wie ich sie in meiner früheren Arbeit mit Cutter gebraucht habe, gebracht. Der abfließende Speichel wurde in graduierten Maßzylindern aufgefangen. Der aus den anderen Drüsen der Mundhöhle abfließende Speichel wurde in großen, untergelegten Porzellanschalen aufgefangen und gleichfalls später gemessen. In mehreren Versuchen wurde eine Fistel des Ductus choledochus in bekannter Weise angelegt. Um in einzelnen Fällen eine zu schnelle Ausfuhr der intravenös eingeführten Stoffe zu verhindern, wurden die beiden Nierenarterien unterbunden. Der Harn wurde, wo es erforderlich war, aus Ureterenfisteln gesammelt. In den so gewonnenen Sekreten wurde NaCl nach der Volhardschen Methode, Phosphorsäure durch Titration mit Uranlösung (Cochenilletinktur als Indikatar), Zucker nach Allihn, die Alkalescenz durch Titration mit $^{n}/_{10}$-Schwefelsäure, Sulfat durch Wägung des $BaSO_4$-Niederschlages und schließlich die festen Substanzen in der herkömmlichen Weise bestimmt.

In den beiden ersten Versuchen sollte die Ausscheidung von Sulfaten, Phosphaten und Zucker im Speichel untersucht werden, wenn der Gehalt des Blutes an diesen Substanzen durch intravenöse Injektion in die Höhe getrieben worden war. Um nun in möglichst kurzer Zeit eine starke Absonderung zu erhalten, wurde Pilocarpin injiziert. Hierdurch ergoß sich ein ungewöhnlich großer Flüssigkeitsstrom aus allen Drüsen der Mundhöhle, von welchem am ehesten zu erwarten stand, daß er einen Teil der injizierten Stoffe auf diesem Wege entfernen könnte. Begünstigend für die Abfuhr auf dem Wege der Speichel- und Munddrüsen erschien noch der Umstand, daß die Niere unter dem Einfluß des Pilocarpins ihre Tätigkeit sehr mindert, wie u. a. von Bruck und mir (L. Asher und S. Bruck, Zeitschr. f. Biol. 47, 1, 1904) gezeigt wurde.

In der Anordnung sind diese Versuche ähnlich denen von Langley und Fletcher (Langley u. Fletcher, Philosoph. Transact. Roy. Soc. London 180 B, 109, 1889) und denen von mir und Cutter. Sie unterscheiden sich von Ihnen durch die längere Dauer der Beobachtung, den größeren in Bewegung gesetzten Speichelmengen und insbesondere dadurch, daß einzelne in das Blut injizierte Stoffe im Speichel quantitativ bestimmt

Versuch 1.

Hund 5350 g Äthernarkose. Beide Duct. Whatonii mit Kanüle versehen.

Nr.	Zeit	Speichelmenge absolut	Speichelmenge pro 15 Min.	proz. Chlorgehalt	Zuckergehalt	proz. Phosphatgehalt	Bemerkungen
I.	10^h48 bis 11^h6	2,4	2,0				10^h48 0,004 g Pilocarpin subcutan. 10^h59 0,004 g Pilocarpin subcutan.
II.	11^h6 bis 11^h23	21,9	19,3		0		11^h6 bis 11^h16, 100 ccm 20 proz. Traubenzuckerlösung intravenös.
III.	11^h23 bis 11^h30	5,8	12,4	0,18			11^h25 0,002 g Pilocarpin subcutan.
VI.	11^h30 bis 11^h54	15	13,6	0,14		0,002	11^h29 bis 11^h40 100 ccm 10 proz. Natriumphosphatlösung intravenös.

Versuch 2.

Hund 8 Kilo. Beide Speichelgänge.

Nr.	Zeit	Speichelmenge absolut	Speichelmenge pro 15 Min.	proz. P_2O_5 Gehalt	proz. Sulfat-Gehalt	Bemerkungen
I.	11^h40 bis 12^h20	15 ccm	5,63		0,0211 %	11^h20 0,008 Pilocarpin subcutan, 11^h40 Beginn des Speichelflusses, 11^h41 bis 12^h 100 ccm 10 %ige Natriumsulfatlösung, 25 ccm Mundspeichel mit 0,018 % SO_4.
II.	12^h23 bis 1^h12	10 ccm	3,06	0,005		12^h20 / 12^h36 0,004 Pilocarpin subcutan. 12^h23 bis 1^h12 24 ccm Mundspeichel, 12^h23 bis 12^h37 60 ccm 15 %ige Natriumphosphatlösung intravenös. 24 ccm Mundspeichel mit 0,003 % P_2O_5.

wurden. Das allgemeine Ergebnis ist, daß im Speichel weder der Phosphat- noch der Sulfatgehalt ansteigt, und daß Zucker, der vorher nicht im Speichel ist, es auch nicht ist, nachdem 100 ccm einer 20 %igen Traubenzuckerlösung intravenös injiziert wurden. Was den Zucker anbetrifft, so hat schon Weyert

(Weyert, du Bois Arch. 1891, 187) gezeigt, daß erst, wenn das Blut so mit Zucker überschwemmt wird, daß toxische Symptome eintreten, die ersten minimalen Mengen von Zucker im Speichel vorkommen. Weyert hatte den Speichel aus einer Submaxillaris durch Chordareizung gewonnen, in meinem Versuch kam der Speichel aus beiden Submaxillardrüsen, und es ergoß sich infolge des Einflusses von Pilocarpin ein stärkerer Flüssigkeitsstrom aus den Drüsen, als nach Chordareizung der Fall ist. Überhaupt ist, wie namentlich neuere mikroskopische Untersuchungen zeigen, die Pilocarpinwirkung ungemein intensiver als die normale Erregung. Trotzdem bleibt auch hierbei die Undurchlässigkeit der Speicheldrüsenzelle für Zucker zu Recht bestehen. Ich komme auf die Bedeutung dieser Undurchlässigkeit noch einmal kurz im Zusammenhang zurück.

Phosphate und Sulfate kommen in der Norm in geringen Mengen im Speichel vor. Aber weder im Submaxillarisspeichel noch

Versuch 3.

Hund 11,200 kg. 6 cg Morphium. Äthernarkose. Rechte Chorda: Duct. Whartonianusfistel.

Nr. u. Zeit	Speichelmenge		Reizstärke	Reizart	Gefrierpunkt	% Alkalescenzgrad in NaOH ausgedrückt	Bemerkungen
	absolut	pro 15 Min.					
I. 11^h7 bis 11^h27	8,8	6,6	Induktionsapparat ohne Eisenkern 1 Daniell-elem. 100 Stromstärke	11 Reize. (Beginn 11^h5 zum Füllen der Kanüle.) 1 Min. Reiz. 1 Min. Pause	–0,412	0,1952%	
II. 11^h38 bis 11^h58	7,2	5,4	11^h44 200 Str. 11^h50 300 Str.	11 Reizungen	–0,360	0,2100%	11^h28 bis 11^h35 60 ccm 2%ige Na_2CO_3-Lösung.
III. 12^h14 bis 12^h34	6,75	4,69	300 Str.	11 Reizungen	–0,355	0,1940%	12^h bis 12^h12 150 ccm 2%ige Na_2CO_3-Lösung.
IV. 12^h46 bis 1^h6	4,3	3,4	12^h46 300 Str. 12^h54 500 Str. 12^h50 1000 Str.	11 Reizungen		0,200%	12^h37 bis 12^h45 150 ccm 2%ige Na_2CO_3 Lösung.

in dem reichlich abgesonderten anderweitigen Speichel findet sich in Versuch 1 und 2 eine Andeutung, daß infolge intravenöser Injektion mehr in den Speichel übergegangen sei. Die Phosphate und Sulfate verhalten sich demnach ganz anders als das Natriumchlorid, welches innerhalb gewisser Grenzen mit steigendem Gehalt im Blute vermehrt in den Speichel übergeht.

Diesen beiden Versuchen reiht sich ein anderer dritter an, in welchem das Verhalten von Na_2CO_3 gegenüber der Speicheldrüsenzelle geprüft wurde.

In diesem Versuche wurde zur Gewinnung von Speichel Chordareizung verwandt, und zwar aus dem Grunde, weil Langley und Fletcher gefunden hatten, daß intravenöse Injektion von Na_2CO_3 die Erregbarkeit der Speicheldrüsenzelle mindert. Da über die quantitativen Verhältnisse dieser Minderung bei Pilocarpininjektion nur schwer ein Urteil zu gewinnen ist und eine Kenntnis hierüber erwünscht war, habe ich Chordareizung angewandt. Um möglichst gleiche Verhältnisse zu haben, wurde in den vier gleich langen Versuchsperioden (20 Minuten) je 11 mal die Chorda gereizt mit dazwischen geschobenen Pausen von je einer Minute. Hierbei zeigte sich, ganz entsprechend den Angaben von Langley und Fletcher, daß im Verlaufe des Versuches die Erregbarkeit der Drüsenzelle, gemessen an der Erregbarkeit der Chorda, allmählich abnahm, indem die Reizstärke von 100 (Kroneckers Induktorium ohne Kern) bis auf schließlich 1000 gesteigert werden mußte. Dabei nahm trotz der zunehmenden Reizstärke die Absonderungsgeschwindigkeit des Speichels ab. Trotzdem ließ sich der Versuchszweck erreichen; denn es wurde im Verlaufe des Versuches die sehr große Menge von 360 ccm einer 2 % igen Na_2CO_3-Lösung injiziert und bei immerhin noch schwachen Reizen (1000 ohne Kern) selbst am Schluß eine noch leidliche Absonderung erzielt. Würde die Speicheldrüse bei einem sehr gesteigerten Gehalt des Blutes an Na_2CO_3 mehr davon in den Speichel ausscheiden, so hätte diese Steigerung zum Ausdruck gelangen müssen; das ist aber nicht der Fall. Der Alkalescenzgrad des Speichels ist ausgedrückt in NaOH, 0,1952 % und ist nach der Injektion von Na_2CO_3 von diesem Werte nicht verschieden. Demnach ist auch der Alkaligehalt des Speichels in weitem Umfange unabhängig von demjenigen des Blutes.

Die Minderung der Erregbarkeit der Speicheldrüse, welche sich schon an der verringerten Sekretionsgeschwindigkeit zeigte, ist auch kenntlich an dem weniger niedrigen Gefrierpunkt des nach der Na_2CO_3-Injektion abgesonderten Speichels.

B. Einfluß von Saponin auf das Scheidevermögen der Drüsen.

Den Einfluß von Saponin auf das Scheidevermögen der Drüsen zu untersuchen war deshalb von Interesse, weil diese Substanz das Vermögen besitzt Lipoide aufzulösen. Mindestens zum Teil beruht seine große Giftigkeit hierauf, z. B. bei der Hämolyse. Von dem angeführten Gesichtspunkt geleitet hat Bruce MacCallum[1]) den Einfluß des Saponins auf die Nierentätigkeit untersucht und gefunden, daß es vermehrte Harnabsonderung hervorruft, und zwar schon bei Dosen, welche noch lange nicht Hämolyse verursachen. Nicht minder bemerkenswert war seine Beobachtung, daß diese Diurese ebenso wie die Hämolyse durch Ca und Mg gehemmt wurde. Diese Tatsachen scheinen im Einklang mit seiner Annahme zu stehen, daß Hämolyse und Diurese und deren Hemmung auf vermehrter, beziehentlich verminderter Permeabilität der betreffenden Zellen beruhen. Da, wie oben im Abschnitt über die allgemeine Physiologie der Permeabilität gezeigt wurde, auf den Lipoidgehalt der Grenzschicht des Protoplasmas neuerdings großes Gewicht gelegt wird, schien es angezeigt, auch andere Drüsen auf ihr Verhalten gegen ein Gift zu untersuchen, welches Lipoide löst, beziehentlich in ihren Eigenschaften ändert, so daß die physikalisch-chemischen Bedingungen für eine veränderte Permeabilität gegeben wären.

Es stand mir zu meinen Versuchen ein von der Firma Haaf & Co. (Bern) geliefertes Saponin zur Verfügung. Um einen Anhaltspunkt zu bekommen, wie dieses Präparat zu dosieren sei, habe ich ermittelt, wieviel einer 1 $^0/_0$ igen Lösung erforderlich sei, um in einer bestimmten Menge Blut eben beginnende Hämolyse hervorzurufen. Die auf die ganze Blutmenge des Versuchstieres berechnete Saponinquantität ergibt eine obere Grenze, über welche bei den Versuchen nicht gegangen werden sollte. Es gibt aber auch eine während des Versuches erhält-

[1]) MacCallum, J. B., Americ. Journ. of Physiol. **11**, 87, 1905. Derselbe, University of California Publications. Phys. 2, 931, 1905.

liche Wertbestimmung des Saponins, welche darin besteht, daß auf die zuerst eintretende merkliche Beschleunigung der Harnabsonderung geachtet wird. Diese Beschleunigung kann, wie das MacCallum angegeben hat, ohne jede Hämolyse eintreten. Es kann jedoch auch sehr bald nach dem Anwachsen der Diurese zum Hämoglobinaustritt im Harn kommen.

In Versuch 4 wurde die Wirkung der intravenösen Saponininjektion auf die Speichelabsonderung geprüft, unter gleichzeitiger Beobachtung der Harnabsonderung. Um Aufschluß über die Erregbarkeitsverhältnisse der Drüsenzellen zu erhalten, wurde die Chorda gereizt. Wie in den früheren Versuchen,

Versuch 4.

Hund 9,350 kg. Morphium. Äthernarkose. Kanüle im linken Duct. Wharton. mit Chorda auf Elektrode. Ureterenfistel.

Nr. u. Zeit	Speichelmenge		Reizstärke der Chorda	Harnmenge		Prozentgehalt des Speichels			Zuckergehalt		Bemerkungen
	absolut	pro 15 Min.		absolut	pro 15 Min.	fest. Subst.	organ. Subst.	Asche	des Speichels	des Harns	
I. 10^h50 bis 11^h56	4,3	10,8	350 Str. Induktorien ohne Kern	10^h30 bis 10^h56 3 ccm	1,73	1,19	0,57	0,63	0		
II. 11^h11 bis 11^h15	5,7	21,2	350 Str.	11^h3 bis 11^h15 2 ccm	2,5	1,33	0,61	0,72			11^h3 bis 11^h10, 20 ccm. 1%ige Saponinlösung.
III. 11^h29 bis 11^h35	3 ccm	7,50	350 Str.	11^h15 bis 11^h40 4 ccm	2,4	1,43	0,90	0,53			11^h22 bis 27 10 ccm Saponinlösung. Harn wird dunkler, obere Schicht hämoglobinhaltig.
IV. 11^h56 bis 12^h1	5 ccm	15,00	350 bis 450 Str.	11^h44 bis 12^h1 13,5 ccm	11,9				0	3,05%	11^h48 bis 11^h52 11 g Zucker in 30 ccm NaCl-Lösung intravenös.

so wurde auch in diesem wie in den nachfolgenden Versuchen durch intravenöse Injektion eine Veränderung der Blutzusammensetzung herbeigeführt, um etwa eingetretene abweichende Permeabilitätsverhältnisse zum Ausdruck gelangen zu lassen.

Die Erregbarkeit der Chorda bleibt während des ganzen

Versuches trotz ziemlich hohen Saponindosen eine derartige, daß die anfängliche schwache Reizstärke beibehalten werden konnte. Beurteilt nach dem Effekt, der Absonderungsgeschwindigkeit, treten Schwankungen ein, indem in der zweiten Periode, der ersten nach der Saponininjektion, eine sehr wesentliche Zunahme der Absonderungsgeschwindigkeit eintritt, in der dritten Periode aber eine Abnahme gegenüber der Normalperiode. Die vierte Periode ist mit den anderen nicht streng vergleichbar, weil sie unter der Einwirkung einer intravenösen Zuckerinjektion steht. Nun könnte man die erste, sehr starke Beschleunigung der Speichelabsonderung, welche mit der Steigerung des Harnabflusses einhergeht, als eine initiale, sehr bald abklingende Wirkung des Saponins ansehen. Dem steht aber entgegen, daß erstens ein Abklingen einer zunächst hypothetisch angenommenen Permeabilitätssteigerung weder in den vorliegenden Versuchsbedingungen noch sonst leicht erklärbar wäre, zweitens, daß in den übrigen Versuchen keine Steigerung der Absonderungsgeschwindigkeit beobachtet wurde und schließlich drittens, daß die Zusammensetzung des Speichels keinen Anhaltspunkt für die Annahme einer gesteigerten Permeabilität gibt. Denn die geringe Zunahme, welche der Gehalt des Speichels an festen Substanzen erfährt, hält sich innerhalb der Grenzen normaler Schwankungen, namentlich wenn man den Aschegehalt berücksichtigt. Von besonderem Interesse ist das Ergebnis, daß im Speichel nach einer Injektion von 11 g Zucker in 30 ccm Kochsalzlösung zu einer Zeit, wo der Harn 3,05 % Zucker enthält und durch Menge und Hämoglobingehalt deutlich den Einfluß des Saponins zeigt, keine Spur von Zucker auftritt. Die Undurchlässigkeit der Speicheldrüsenzelle für Zucker bleibt demnach auch unter dem Einfluß des Saponins bestehen. Auch im übrigen wird man dem Saponin auf Grund dieses Versuches keinen Einfluß auf die Permeabilitätsverhältnisse der Speicheldrüsenzelle zugestehen können.

Der Versuch 5 ähnelt in seinem ersten Teile den Versuchen 1 bis 3, indem während einer durch Pilocarpin veranlaßten Speichelabsonderung der Gehalt des Blutes an Kochsalz durch intravenöse Injektion einer 10 %igen NaCl-Lösung in die Höhe getrieben wurde.

Versuch 5.

Hund 10 kg. 10 cg Morphium. Äthernarkose. 10^h30 beide Nierenarterien abgebunden. Kanülen in beiden Duct. Wharton.

Nr.	Zeit	Speichelmenge ab-solut	Speichelmenge pro 15 Min.	% NaCl-Gehalt	Zucker-gehalt	Bemerkungen
I.	10^h50 bis 11^h34	45 ccm	15,3 ccm	0,280		Mundspeichel 21 ccm % NaCl-Gehalt = 0,326. 10^h38 0,004 mg Pilocarpin 10^h47 0.002 „ „ subcutan. 11^h3 bis 11^h28 117 ccm 10%ige NaCl-Lösung intravenös.
II.	11^h40 bis 12^h34	21 ccm	5,9 ccm		Spur	Mundspeichel 28 ccm enthielt keinen Zucker. 11^h48 0,002 g Pilocarpin 11^h57 „ „ „ 12^h13 „ „ „ 11^h39 bis 11^h50 10 ccm 3%ige Saponinlösung + 20 ccm 25%ige Dextroselösung. 11^h54 30 ccm 25%ige Dextroselösung. 12^h7 20 ccm Dextroselösung + 10 ccm 1%ige Saponinlösung.

115 ccm Flüssigkeiten in 104 Minuten.

Trotz der sehr großen in Bewegung gesetzten Flüssigkeitsmengen und der kontinuierlichen Zufuhr konzentrierter Salzlösung ist die NaCl-Ausscheidung im Speichel nicht höher, als sie sonst bei großer Absonderungsgeschwindigkeit und geringerer Kochsalzanreicherung des Blutes beobachtet wird. Dies ist um so bemerkenswerter, als durch die beiderseitige Abbindung der Nierenarterien ein wichtiger Abfuhrweg des überschüssigen Salzes ausgeschaltet wurde, Im Maxillarisspeichel beträgt der proz. NaCl-Gehalt 0,280, im übrigen 0,326. Im zweiten Teile des Versuches wurden Saponinlösung und gleichzeitig größere Mengen einer konzentrierten Zuckerlösung intravenös injiziert. Die Absonderung des Speichels bleibt noch eine große, ist aber gegen die Vorperiode sehr gesunken, eine Erscheinung, welche öfter bei protrahierter Pilocarpinvergiftung beobachtet wird. In bezug auf die Zuckerausscheidung ist das Ergebnis wie früher; weder im Submaxillarisspeichel oder im Mundspeichel findet sich Zucker.

Höchstens spurenweise ist er nachweisbar. Die kombinierte Wirkung von Pilocarpin, Saponin, intravenöser Zuckerinjektion und Nierenausschaltung vermag also an den Permeabilitätsverhältnissen der Speicheldrüsenzelle für Zucker nichts oder so gut wie nichts zu ändern.

Im folgenden Versuch (6) zeigt sich wiederum Abwesenheit von Zucker im Submaxillarisspeichel, der durch Chordareizung gewonnen wurde, nachdem vorher Saponin und eine 20°/$_0$ige Zuckerlösung injiziert worden waren. Daß die Saponinlösung keinen Einfluß auf die Permeabilität der Speicheldrüsenzelle in diesem Versuche hatte, geht auch zur Genüge aus der prozentischen Zusamensetzung des in der dritten Periode aufgefangenen Speichels hervor, einer Periode, in welcher die Wirksamkeit des Saponins auf die Nierenzelle in der starken Diurese deutlich zutage tritt. Der Gehalt an festen Substanzen, organischen und unorganischen, ist niedriger als während der Normalperiode. In diesem Versuche wurde auch gleichzeitig die Gallenabsonderung aus einer Fistel des Ductus choledochus (bei abgebundener Gallenblase) beobachtet. Das Ergebnis ist ein völlig negatives. Ich habe noch eine ganze Reihe von Versuchen angestellt, in

Versuch 6. 28./VII. 06.

Hündin 8$^1/_2$ kg. Kanüle in Duct. Whart. Chorda auf Elektrode. Kanüle in Duct. choledochus und in Ureter.

Zeit	Speichelmenge absolut	Speichelmenge in 15 ccm	Reizstärke der Chorda	Galle	Prozentgehalt des Speichels fest. Subst.	Prozentgehalt des Speichels organ. Subst.	Prozentgehalt des Speichels Asche	Zuckergeh. des Speichels	Bemerkungen
10^{h}19 bis 10^{h}31	4,2	5,25	100		1,88	1,20	0,68		
10^{h}42 bis 10^{h}57	3,0	3,0	100 bis 200					0	10^{h}32 bis 37 25 ccm 1°/$_0$ige Saponinlösung. 10^{h}40 bis 10^{h}44$^1/_2$ 20 g Zucker in 100 ccm intravenös.
11^{h}30 bis 11^{h}42	3,2	3,88	300	10^{h}35 bis 11^{h}42 4 ccm	1,39	0,807	0,585		11^{h}24 15 ccm Saponinlösung. 11^{h}25 bis 11^{h}42 13 ccm, aus einer Niere vorher nur ganz geringe Menge.

denen ich den etwaigen Einfluß von Saponin auf die Gallensekretion geprüft habe. Ausnahmslos jedoch hat die intravenöse Injektion von Saponin versagt. Dosen, welche nicht allein eine

Versuch 7.

Hund 17 kg. Morphium. Äthernarkose. Beide Ureteren abgebunden. Ductus choledochusfistel.

Nr. u. Zeit	Speichelmenge		Gallenmenge		% NaCl-Gehalt		Zuckergehalt		Bemerkungen
	absolut	pro 15 Min.	absolut	pro 15 Min.	Maxillar-Speichel	Blut	Speichel	Blut	
I. $11^{h}36$ bis $12^{h}10$	30 ccm	12,6 ccm	7,0	3,1	0,150		0		$11^{h}17$ 0,004 Pilocarpin subcutan. $11^{h}24$ 0,002 Pilocarpin subcutan. $11^{h}55$ 0,002 Pilocarpin subcutan. $11^{h}30$ bis $11^{h}40$ 30 g Traubenzucker in 150 ccm Wasser intravenös. $11^{h}45$ 2 ccm 1%ige Saponinlösung intravenös. $11^{h}48$ bis $11^{h}52$ 5 ccm 1%ige Saponinlösung. $11^{h}56$ bis $11^{h}58$ 3 ccm 1%ige Saponinlösung intravenös. $11^{h}36$ bis $12^{h}10$ 20 ccm Mundspeichel.
II. $12^{h}12$ bis $2^{h}47$	21 ccm	9 ccm	7,8	3,4	0,316	0,6072		0,0815	$12^{h}12$ bis $12^{h}22$ 100 ccm 10% ige NaCl-Lösung intravenös. $12^{h}15$ 0,002 Pilocarpin subcutan. $12^{h}25$ bis $15^{h}27$ 10 ccm 1%ige Saponinlösung intravenös. 575 ccm Blut beim Tode entleert, davon 100 ccm zur Zuckeranalyse, 20 ccm zur NaCl-analyse.

4 m Darmschlinge isoliert, im unteren und oberen Ende Kanülen eingebunden. Keine Absonderung während des Versuches. 100 ccm Speichel im ganzen gewonnen.

starke Diurese, sondern auch beginnenden Hämoglobinaustritt verursachten, waren wirkungslos. Stärkere Dosen anzuwenden hatte keinen Sinn und wäre auch zweckwidrig gewesen, da eine irgendwie erhebliche Hämolyse an und für sich zu gesteigerter Gallensekretion disponiert. Die Gallensekretion behielt auch nach der Zufuhr von Saponin denjenigen Umfang, den sie in der Vorperiode hatte und welcher gerade der den jeweiligen übrigen physiologischen Verhältnissen des Tieres entsprechende war. Ich will zur Illustrierung des Gesagten, um Wiederholungen zu vermeiden, nur noch ein einziges Versuchsprotokoll bringen, welches auch noch weitere Belege für das Verhalten der Speicheldrüse unter Saponinwirkung enthält.

Es zeigt sich, daß die Gallenabsonderung so verläuft, daß keinerlei Wirkung weder des Pilocarpins noch des Saponins sich beobachten läßt. Hingegen stehen die Speicheldrüsen unter dem Einfluß des Pilocarpins und die Niere (im Protokoll nicht besonders vermerkt) unter dem Einfluß des Saponins. Die Speichelsekretion zeigt dieselben Erscheinungen wie in früheren Versuchen. Unter der Einwirkung von Pilocarpin, Saponin und einer intravenösen Injektion von 10 g Kochsalz hebt sich der Prozentgehalt des Speichels an NaCl von 0,150 auf 0,316 %. Diese Steigerung bewegt sich in sehr engen Grenzen und läßt von einem Einfluß des Saponins nichts verspüren. Das Saponin hat auch hier wiederum an der Undurchlässigkeit der Speicheldrüsenzelle für Zucker nichts geändert. Von den 30 g injizierten Traubenzuckers hat trotz Ausschaltung der Niere und kräftiger Speichelung — 50 ccm Speichel insgesamt in Periode 1 — nichts den Weg durch die Speicheldrüsenzellen eingeschlagen. Nur nebenher sei noch erwähnt, daß in diesem Versuche eine Absonderung von Darmsaft nicht zu beobachten war.

C. Zusammenfassende Betrachtung über die in A und B beobachteten Tatsachen. Versuch einer Hypothese über die Sekretionsvorgänge sowie Bemerkungen über die Bindungsweise des Zuckers im Blute.

Durch eine Reihe von Untersuchungen ist bekannt, daß mit steigendem Kochsalzgehalt des Blutes auch der Gehalt des Speichels an Kochsalz steigt. Diese Tatsache tritt auch in

meinen Versuchen zum Vorschein. Es ist auch bekannt, daß diese Steigerung sich innerhalb sehr enger Grenzen bewegt. Aus den oben mitgeteilten Versuchen ergibt sich nun, daß die sehr lose Beziehung zwischen dem NaCl-Gehalt des Blutes und des Speichels auch unter besonderen Bedingungen gewahrt bleibt; die besonderen Bedingungen meiner Versuche sind eine sehr starke Pilocarpinsekretion bei Ausschaltung der Nieren und die intravenöse Injektion von Saponin. Ganz anders wie Kochsalz verhielten sich andere, gleichfalls im Blute sowie im Speichel vorkommende anorganischen Salze, nämlich Carbonate, Sulfate und Phosphate. Man hätte nach Analogie des Chlorids erwarten können, daß Anreicherung des Blutes mit diesen Stoffen und große Absonderungsgeschwindigkeit zu einer vermehrten Ausfuhr derselben durch den Speichel führen. Das ist nicht der Fall; eine merkliche Zunahme tritt nicht ein. Die Sonderstellung des NaCl beim stofflichen Austausch zwischen Blut beziehentlich Gewebsflüssigkeit und Zelle, welche im Organismus vielen Ortes zur Geltung kommt, markiert sich sehr scharf in der Speicheldrüse. Mit Rücksicht auf physikalisch-chemische Vorgänge, z. B. osmotischen Vorgänge, sind die Chloride, Carbonate, Sulfate und Phosphate nur durch nicht sehr große quantitative Unterschiede voneinander getrennt, Unterschiede, die bei weitem nicht groß genug sind, um das recht erheblich verschiedene Verhalten bei der Sekretion zu erklären. Es sind die hier geschilderten Tatsachen eine neue Rechtfertigung dafür, den Drüsenzellen ein spezifisches Scheidevermögen zuzusprechen, welches sich nicht mit einfachen osmotischen Vorgängen, bei denen der Stoffbestand der zu passierenden Membran passiv bleibt, identifizieren läßt. Der hier geschilderte Tatsachenkomplex gestattet aber nicht, andere als hypothetische Angaben über den Prozeß zu machen, durch welchen die Auslese der einzelnen im Blute vorkommenden Stoffe bewerkstelligt wird. Eine etwas bestimmtere Form der Hypothese, welche ich über das Auslesevermögen der Drüsenzelle zur Diskussion stellen möchte, knüpft an eine Vorstellung an, welche H. Euler zur Erklärung der Wirkungsweise der hydrolytischen Fermente gebildet hat. Nach Euler (H. Euler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907) sollen diese Fermente gleichsam Sammler, Kondensatoren von H-, beziehentlich OH-Ionen sein. Da nun

Fermente im allgemeinen ihren Entstehungsort in Zellen haben, auch sonst manches gemeinsame zwischen Ferment und Zelltätigkeit besteht, ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß in den verschiedenen Zellen ähnliche Sammler oder Kondensatoren für Stoffe, welche durch die Zellen ausgelesen werden, vorhanden sind. Nach dieser Hypothese würde ein wesentlicher Akt bei der Sekretion von Plasmabestandteilen ein physikalisch-chemischer Prozeß sein, auf den das Massenwirkungsgesetz und die Phasenregel angewandt werden könnten. Ich gedenke bei einer anderen Gelegenheit die Hypothese von einem Sammlungsprozeß durch Zellbestandteile einer experimentellen Prüfung zu unterziehen. An dieser Stelle möchte ich nur darauf hinweisen, daß die skizzierte Hypothese sich als passend zur Erklärung mancher Vorgänge bei der Sekretion dartun läßt. Der Akt des Sammelns sowie die Freigabe des sei es physikalisch, sei es chemisch Gebundenen ist wohl verknüpft zu denken mit Energiewandlungen, wie sie tatsächlich bei der Sekretion beobachtet werden. Daß der Aufnahme und Abgabe von den anorganischen Bestandteilen der Sekrete ein unter Energieverbrauch verlaufender chemischer Prozeß zugrunde liegen könne, ist eine Vorstellung, welche, weil ohne Analogien und nicht ohne Bedenken, trotz gelegentlicher Neigung hierzu immer wieder beiseite geschoben wurde. Nun besteht aber bei einer Mehrzahl von Drüsen bei weitem die Hauptleistung in Absonderung von Wasser und anorganischen Stoffen, so daß z. B. ein Teil der Wärmebildung, des Sauerstoffverbrauchs usw. bei der Sekretion sehr wohl an diesen Vorgang geknüpft sein könnte mangels anderer in den Vordergrund tretenden Prozesse. Zudem haben Brodie und Vogt (Internationaler Physiologenkongreß 1907 Heidelberg) bei der Untersuchung der Resorption von anorganischen Substanzen im Darm die Tatsache entdeckt, daß dabei auch eine merkliche Steigerung von Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung stattfindet. Nun besteht biologisch eine sehr große Verwandtschaft zwischen Resorption und Sekretion, was die Zelltätigkeit dabei betrifft, weshalb Erfahrungen aus dem einen Gebiet zur Erläuterung auf das andere Gebiet übertragen werden dürfen. Die genannte Entdeckung ist um so bedeutsamer, als sie der gelegentlich zutage tretenden Auffassung, der Stoffaustausch der anorganischen Substanzen werde nicht durch aktive Zell-

tätigkeit bewerkstelligt und spiele sich, morphologisch betrachtet, auf dem Wege der Kittlinien ab, der Boden entzogen wird.

Die Hypothese, daß der Ausleseprozeß bei der Sekretion an bestimmte Stoffbestandteile geknüpft sei, denen ein besonderes Vermögen zum Sammeln innewohnt, ist geeignet, die Tatsache zu erklären, daß die einzelnen Drüsenzellen immer nur gewisse Bestandteile der Gewebsflüssigkeit und in gewissen, nicht leicht abänderbaren Mengenverhältnissen aufnehmen und absondern. Es ist dann nicht ein Druck oder irgendein osmotischer Unterschied auf beiden Seiten der trennenden Membran der wesentlich in Betracht kommende Faktor, sondern die chemischen und physikalischen Eigenschaften der in dem Zellprotoplasma gelegenen Kollektorsubstanzen. Wie bei Eulers Fermenthypothese könnten — um im Bilde oder der Hypothese einen Schritt weiterzugehen — die „Kollektoren" Ionensammler sein, also z. B. in der Speicheldrüsenzelle u. a. Cl-Ionen Kollektoren vorhanden sein. Die zu den Anionen jeweilig gehörenden Kationen kämen hinzu, weil auf Grund bekannter Lehren der Elektrochemie eine Trennung der beiden Ionen nicht leicht zustande kommen kann. Ein weiterer, naheliegender Ausbau der Hypothese würde darin bestehen, daß der Übertritt der Substanzen aus der Gewebsflüssigkeit an die Kollektoren und die Abgabe von den Kollektoren an das Sekret verbunden zu denken wäre mit einem Übergang vom gelösten Zustand in einen kolloidalen und einem Austritt aus einem kolloidalen zurück in den gelösten Zustand. Durch diese Ausgestaltung der Hypothese wird für eine der wichtigsten Tatsachen der Sekretionslehre, nämlich die Tatsache, daß die Absonderung von Wasser und gelösten Bestandteilen ganz unabhängig voneinander erfolgen kann, die Unterlage für eine etwas konkretere Vorstellung über den Mechanismus, der dieser Unabhängigkeit zugrunde liegen könnte, gewonnen. Schließlich kann auch daran gedacht werden, für die hypothetischen Kollektoren morphologische Substrate zu suchen. Wenn solche überhaupt existieren, so kann man vorläufig dieselben nur in den Granula und Sekretvacuolen suchen.

Ein Einwand, welcher gegen diese ganze Vorstellung erhoben werden könnte, ist der, daß sie nicht die unzweifelhafte Absonderung zahlreicher körperfremder Substanzen erkläre.

Dieser Einwand läßt sich aber leicht entkräften. Erstens ist es nicht ausgeschlossen, daß zu einzelnen körperfremden Stoffen, namentlich wenn sie ein Ion mit dem körpereigenen gemeinsam haben, die Kollektoren Affinitäten besitzen. Zweitens aber muß immer und immer wieder betont werden, daß der Durchtritt verschiedener Substanzen durchaus nicht auf dem gleichen Mechanismus zu beruhen braucht. Gegenüber körperfremden Substanzen werden die Zellen, insofern keine besonderen biologischen Mechanismen vorhanden sind, sich selbstverständlich wie Membranen verhalten, die auf Grund ihrer jeweiligen physikalisch-chemischen Eigenschaften die einen Stoffe passieren lassen, den anderen aber den Durchtritt verwehren.

Das Verhalten des Zuckers bedarf einer besonderen Besprechung. Wie in früheren Versuchen, so hat sich auch in den oben mitgeteilten gezeigt, daß der in der Norm nicht durch die Speicheldrüse tretende Zucker es auch unter einigen sehr abnormen Bedingungen nicht tut. Das beseitigt die Anwendbarkeit der von einigen Autoren namentlich zur Erklärung der Abwesenheit von Zucker im Harn gemachte Annahme, daß die kolloide Bindung des Zuckers im Blute den Übergang verhindere. Nun ist aber die Annahme einer kolloiden Bindung des Zuckers im Blute zurückzuweisen, weil jede experimentelle Prüfung bisher stets erwiesen hat, daß der Zucker im Blute frei gelöst sei. Einen experimentellen Beweis dafür, daß der Zucker im Blute frei gelöst sei, hatten Rosenfeld und ich selbst erbracht, ein Beweis, der allerdings von E. Pflüger (E. Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. 117, 217) und P. Mayer (P. Mayer, Diese Zeitschr. 4, 545) kritisch angefochten worden ist. Seit den genannten Kritiken haben Michaelis und Rona (Michaelis und Rona, Diese Zeitschr. 7, 329 1907), mit neuen, originellen Methoden experimentell auch nicht den geringsten Anhaltspunkt für eine kolloide Bindung des Zuckers im Blute gefunden. Die umsichtigen Arbeiten von Michaelis und Rona scheinen mir vorläufig die Frage so weit gefördert zu haben, daß es einer erneuten kritischen Besprechung nicht bedarf. (Anmerkung bei der Korrektur: Auch die neuesten Untersuchungen von Pauli (W. Pauli, Kolloidchemische Studien am Eiweiß, Dresden 1908, Steinkopff,) geben keinen Anhaltspunkt für kolloide Bindung des Zuckers.)

Nur auf einen Punkt will ich hier noch eingehen, weil er den Kritiken von Pflüger und Mayer gemeinsam ist. Pflüger und Mayer erheben u. a. gegen die Untersuchung von Rosenfeld und mir den Einwand, daß das von Röhmann und Bial gründlich untersuchte diastatische Ferment des Blutes nicht berücksichtigt worden wäre. Was nun das Tatsächliche betrifft, so ist durch Röhmann und Bial nachgewiesen worden: 1. daß im Blute ein diastatisches Ferment vorkommt, 2. daß dieses Ferment im Blute innerhalb des Körpers selbst wirksam ist. Aus dieser letzteren Tatsache folgt nun, daß, falls im Blute Stoffe vorhanden sind, aus denen das diastatische Ferment Zucker abspalten könnte, mit Notwendigkeit im Blute der Zucker frei gelöst sein muß. Der Einwand, daß der in einem physikalisch-chemischen Experiment in vitro gefundene freie Zucker außerhalb des Körpers durch das diastatische Ferment entstanden sein könnte, ist daher hinfällig, solange nicht etwa im Blute Stoffe nachgewiesen worden sind, welche erst außerhalb der Blutbahn für das diastatische Ferment angreifbar werden. Ein solcher Nachweis steht noch aus. Was bei den früheren Versuchen von Schenck, von Arthus und von Rosenfeld und Asher zur Untersuchung gelangte, war, ob der Zucker frei im Blute gelöst sei oder sich in einer kolloiden Bindung befinde, dessen Lösung durch das diastatische Ferment nicht in Frage kam. Für denjenigen, welcher eine Bindung des Blutzuckers an vom diastatischen Ferment angreifbare Stoffe oder ein Vorkommen des Blutzuckers in einer vom diastatischen Ferment wandelbaren kolloiden Form annimmt, müßte logischerweise das Fahnden auf den frei gelösten Zucker des Blutes überflüssig sein, es wäre dann die Angelegenheit von vornherein entschieden ohne weitere Versuche. Nötig hingegen waren Versuche, um auszuschließen, daß nicht etwa durch die verschiedenen Manipulationen, welche das Blut behufs der Zuckeranalyse außerhalb des Körpers erfährt, der Blutzucker aus einer ganz anderen Bindung als diejenige ist, auf welche die Diastase beziehentlich die Glucase des Blutes wirkt, gelöst wird.

Das tatsächliche Vorkommen von Diastase und Glucase im Blut ist allerdings geeignet, die Untersuchung nach seiner etwaigen Funktion innerhalb des Blutes anzuregen. Auch das Studium der Gleichgewichts-

bedingungen dieser Fermente ist möglicherweise ein Mittel, die Rolle dieser Fermente im Organismus aufzuklären. Seit längerer Zeit habe ich Untersuchungen nach dieser Richtung im Gang, welche aus äußeren Gründen unterbrochen werden mußten.

Der für die Sekretionslehre wichtige Stand der Frage ist also augenblicklich der, daß der Zucker im Blute frei gelöst vorkommt. Deshalb muß untersucht werden, weshalb er nicht gleich anderen im Blute frei gelösten Stoffen in die Sekrete übertritt. Man hat u. a. zu der Erklärung gegriffen, daß die betreffenden Zellen, z. B. die Speicheldrüsenzellen, für Zucker nicht permeabel seien. Diese Erklärung konnte sich darauf berufen, daß gerade für Zucker der klassische Fall der impermeablen Membranen gefunden worden ist. Aber die Annahme, daß z. B. die Speicheldrüsenzelle eine für Zucker impermeable halbdurchlässige Membran besitze, hat doch seine großen Schwierigkeiten. Denn in der Speicheldrüse finden wie in anderen Drüsen intensive Verbrennungen statt, und zwar von stickstofffreien Substanzen. Nichts spricht dagegen, wohl aber sehr viel dafür, daß es sich dabei um die Verbrennung von Zucker handelt. Wenn nun dieser Zucker aus dem Blute stammen sollte, wäre die Annahme einer Undurchlässigkeit der Zelle für Zucker unhaltbar. Daß es große Gewebsgebiete gibt, in welche Zucker übertritt, ist sicher; das ergibt sich, ganz abgesehen von den jetzt gültigen Stoffwechsellehren, u. a. aus der Tatsache, daß intravenös injizierter Zucker ungemein rasch aus der Blutbahn und der Gewebsflüssigkeit verschwindet, ohne dort verbrannt zu werden. Man könnte freilich für diejenigen Drüsen, welche im Sekret keinen Zucker ausscheiden, die Hilfshypothese machen, daß der dort bei der Tätigkeit verbrannte Zucker aus einem komplexen Moleküle stamme, das synthetisch in der Zelle entstanden sei. Mit dieser Hilfshypothese brauchte die Annahme einer Undurchlässigkeit der Drüsenzelle für Zucker noch nicht aufgegeben zu werden. Solange aber die Möglichkeit besteht und nicht widerlegt ist, daß in der Speicheldrüsenzelle aus dem Blute stammender Zucker verbrennt, erscheint es mißlich, sich bei der Annahme einer sogenannten Impermeabilität für Zucker zu behelfen. Man sieht, daß es sich bei der Nichtausscheidung des Zuckers durch die Speicheldrüse z. B. gar nicht um eine Permeabilitätsfrage

im Sinne des Physikochemikers handelt, sondern daß der alte Ludwigsche Ausdruck von dem mangelnden Scheidevermögen für Zucker den Sachverhalt richtiger wiedergibt. Es ist nicht der Akt der Auslese, sondern der Akt der Ausscheidung von der Zelle in das Sekret, wo die Drüse versagt. Solange man nur die normalen Verhältnisse im Auge hat, konnte daran gedacht werden, ob nicht die geringen Mengen Zucker, die aus dem Blute in die Zellen übertreten, durch Verbrauch in der Zelle der Ausscheidung entgehen. Hiermit kommt man aber angesichts der Tatsache nicht aus, daß auch bei intravenöser Injektion größerer Mengen von Zucker derselbe so leicht nicht ausgeschieden wird. Geht man etwas genauer auf diesen Fall ein, so erkennt man, wie kompliziert dieser scheinbar einfache Sachverhalt ist. Denn nicht allein muß man hierbei das mangelnde Scheidevermögen, sondern auch einen von der Norm nicht sehr abweichenden Übertritt von Zucker aus der Gewebsflüssigkeit in die Drüsenzelle annehmen. Würde ungewöhnlich viel Zucker eintreten, so müßte, wenn ein sehr lebhafter Flüssigkeitsstrom durch die Drüsenzelle erzwungen wird, wie das in meinen Pilocarpinversuchen der Fall war, jedenfalls auf dem Wege der Diffusion etwas Zucker in den Sekretstrom gelangen. Das dürfte der rein physikalische Modus sein, durch welchen bei übermäßigen Zuckerdosen ein wenig Zucker in das Sekret gelangt, ein vollkommen unphysiologischer Vorgang nach Durchbrechung aller physiologischen Schranken.

(Nach Abschluß dieser Arbeit erschien eine Mitteilung von Carlson [Carlson, Americ. Journ. of Physiol. 21, 301, 1908] mit der Angabe, daß Spuren von Zucker im Speichel der Katze vorkämen. Für die Katze würde also etwas anderes gelten als für den Hund. Sehr auffallend ist, daß diese geringe Menge von Zucker durch Sympathicusreizung mehr beeinflußt wird als durch Chordareizung. Die Angelegenheit bedarf weiterer Aufklärung.)

Es folgt nun aus dem, was bis jetzt ausgeführt wurde, weiter, daß der in der Norm als stattfindend anzunehmende Übertritt von Zucker aus der Gewebsflüssigkeit in die Drüsenzelle erstens ausschließlich geregelt wird durch Eigenschaften und Vorgänge in der Zelle und zweitens, daß er vermutlich auch örtlich an bestimmte außerhalb des Sekretionsstromes gelegene Regionen gebunden ist.

Durch Saponin wurde die Zuckerausscheidung nicht beeinflußt. Es erübrigt, die negative Wirkung des Saponins im Zusammenhang ins Auge zu fassen. Nur auf die Nierenabsonderung hatte tatsächlich Saponin einen fördernden Einfluß. Das beweist, daß in der Nierenzelle eine für die Sekretion mit bestimmende Eigenschaft vorhanden ist, welche in der Speicheldrüse und in der Leber fehlt. Wenn man gewillt ist, sich der Erklärung Mac Callums anzuschließen, daß die Diureseförderung in der Niere auf den gleichen Ursachen beruhe wie die Hämolyse, nämlich auf der Lösung lipoider Stoffe, so wird dadurch implicite zugestanden, daß für einen Komplex sehr wichtiger Drüsen die Lipoidschicht der Zelle keine Rolle spielen kann. Ehe man diesen für die allgemeine Physiologie wichtigen Schluß ziehen darf, muß man sich fragen, ob denn das Saponin an die Speicheldrüse und Leberzellen ebenso hat gelangen können, wie es das bei der Niere gekonnt hat. Man könnte daran denken, daß das Saponin als ein Kolloid verhindert worden sei, durch die Blutgefäße in die Speicheldrüse und die Leber zu treten. Ein Anhaltspunkt für diese Annahme liegt aber nicht vor; so gut wie die Nierengefäße für Saponin permeabel sind, werden es wohl auch die anderen Gefäße sein. Zudem beruht die Anschauung von der Nichtpermeabilität der Gefäße für kolloide Substanzen auf durchaus hypothetischen Erwägungen. Gerade für die Austauschverhältnisse durch die Zellen des Organismus sind die von den landläufigen Vorstellungen über halbdurchlässige Membranen abweichenden Auffassungen und Beobachtungen von Kahlenberg (Kahlenberg, L. Journ. of Physic. Chem. 10, 141, 1906,) über die Permeabilität von Kolloiden und Nichtkolloiden durch Membranen sehr beachtenswert, aber ganz unabhängig von dem jeweiligen Standpunkt physikalisch-chemischen Wissens nötigen physiologische Tatsachen zur Annahme der bedingten Permeabilität der tierischen Membranen für Kolloide. Ich sehe daher keine Veranlassung die Wirksamkeit des Saponins auf die Niere und die Nichtwirksamkeit derselben auf Speicheldrüse und Leber in den kolloiden Eigenschaften des Saponins begründet zu erblicken. Daher bleibt die frühere Erklärung zu Recht bestehen, daß das Herantreten von Saponin an die Zellen der Speicheldrüsen und der Leber, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Niere, in

keiner Weise den Sekretionsvorgang derselben zu modifizieren vermag.

Daß die Gallenabsonderung, sowohl was Menge wie Zusammensetzung der Galle betrifft, keinerlei Veränderung während der Saponinvergiftung erleidet, ist eigentlich eine in den besonderen Verhältnissen der Leberzelle beruhende Tatsache. Die Gallensäuren haben physikalisch-chemisch mit dem Saponin gemein die Lösungsfähigkeit für Lipoide, dementsprechend auch die Hämolyse und andere ähnliche Vorgänge im Organismus. Es muß demnach die Leberzelle auf die normale Beherbergung derartiger Substanzen eingerichtet sein, so daß Saponin eine Störung in der Zelle nicht anzurichten vermag. Theoretische Erwägung und tatsächliche Beobachtung stimmen in diesem Falle vollständig überein. Bei den Speicheldrüsen liegen die Verhältnisse anders; die Zellen derselben kommen für gewöhnlich mit einem lipoidlösenden Gift nicht in Berührung. Es wird in keiner Weise die Absonderung von Wasser, von Salzen und von Zucker durch dieses Gift beeinflußt. Die Vorgänge, welche dieser Absonderung zugrunde liegen, können daher in keiner Beziehung zu Permeabilitätsänderungen stehen, die eine lipoidgetränkte Membran, die Blutkörperchenhülle und die Niere, in veränderter Weise durchlässig werden lassen. (Ob in der Niere wirklich die „Lipoidbeeinflussung" das maßgebende ist, will ich zunächst unerörtert lassen.) Am wenigsten wird man eine Beeinflussung der Permeabilität für Zucker erwarten, denn Undurchlässigkeit für Zucker ist keine notwendige Eigenschaft lipoidhaltiger Membranen. Bemerkenswerter ist jedoch die Unverändertheit der Ausscheidung von Wasser und Salzen. Von Overton und denjenigen Forschern, welche sich dessen Anschauungen anschließen, wird ja den Zellipoiden eine große Bedeutung für die Undurchlässigkeit der Zellen gegenüber anorganischen Stoffen beigelegt. Overton korrigiert allerdings seine Lehre, um sie den tatsächlichen Verhältnissen anzupassen, durch die Annahme, daß in der lebenden Zelle die Aufnahme der anorganischen Stoffe durch einen physiologischen Vorgang erfolge, einer Ansicht, welche besser fundiert ist als die (für den Spezialfall des Darmes) gleichfalls geäußerte Ansicht vom Durchtritt durch die Kittsubstanz (z. B. Höber). Die oben mitgeteilten Beobachtungen sind jedenfalls sehr brauchbare Stützen für die von mir durchgängig vertretene

Auffassung, daß das Scheidevermögen für Wasser und Salze ein in der spezifischen Zelle sich aktiv abspielender Vorgang sei.

Es bleibt zum Schlusse noch übrig, die biologische Bedeutung der Tatsache zu erörtern, daß von den Speicheldrüsen im Blute vorkommende Substanzen, selbst bei sehr großer Vermehrung derselben im Blute, entweder in unverändeter oder in doch nur sehr wenig veränderter Konzentration ausgeschieden werden. Der Gesichtspunkt, welcher hierbei der leitende sein mag, wird am besten gefunden, wenn man der Bestimmung des Speichel und des Orts, wohin er gelangt, eingedenk bleibt. Eine der Funktionen des Speichels ist, durch seinen Gehalt an Diastase zu wirken. Diese Wirksamkeit der Diastase wird aber herabgesetzt durch eine Reihe von solchen Stoffen, deren nicht vermehrter Übertritt in den Speichel durch meine obigen Versuche nachgewiesen wurde. Beispielsweise ist Alkali, wie es neuerdings J. Wohlgemuth (J. Wohlgemuth, Diese Zeitschr. 9, 10, 1908) wiederum nachgewiesen hat, schon in relativ kleinen Dosen sehr schädlich für Diastase. Es ist deshalb eine biologische Notwendigkeit, daß die Speicheldrüsenzelle Einrichtungen besitzt, Alkali in nur sehr geringen Mengen abzuscheiden. Das gleiche gilt für die Phosphate und Sulfate. Übrigens sind größere Mengen von Phosphaten und Sulfaten, wie früher Grützner nachgewiesen hat, auch für das Pepsin, mit welchem der Speichel in Berührung zu kommen Gelegenheit hat, schädlich. Anders steht es mit dem Kochsalz. Denn Wohlgemuth hat in seiner ebengenannten Arbeit die sehr interessante Tatsache mitgeteilt, daß kleine Kochsalzmengen die Wirksamkeit des diastatischen Fermentes ganz außerordentlich steigern. So stellt sich uns das Verhalten des Kochsalzes im Organismus nicht allein als ein besonderes durch seine quantitativen Verhältnisse und seine Abscheidungsarten von allen möglichen Orten des Körpers dar, sondern auch als ein bevorzugtes in bezug auf seine Verwertbarkeit zu den funktionellen Geschehnissen, mit denen es Gelegenheit hat, in Berührung zu kommen. Auch einer anderen Funktion zu gedenken geben die Verhältnisse der stofflichen Zusammensetzung des Speichels Veranlassung, nämlich des Geschmackes. So groß die Fähigkeit sein mag, dauernde Sinneserregungen nicht zu empfinden, so hat doch diese Fähigkeit ihre Grenzen. Im Hinblick hier-

auf erkennt man die Zweckmäßigkeit der Einrichtung, daß die Speicheldrüsen, welche ihre Sekrete in den Mund ergießen, stark den Geschmack affizierende Stoffe, wie z. B. Kochsalz, andere Salze und Zucker entweder nur in gewissen kleinen, nicht überschreitbaren Grenzen oder gar nicht ausscheiden. Diese Nichtaffizierung des Geschmackes bedeutet aber gleichzeitig auch eine Förderung des Appetites und anderer für die Verdaulichkeit von Nahrung wichtigen Faktoren.

In ihrer biologischen Bedeutung übersehen sind die Tatsachen, welche sich aus der Betrachtung des Scheidevermögens der Speicheldrüsen insbesondere für im Blute gelöste Stoffe ergeben, klar und verständlich und deshalb darf man hoffen, dem unbekannten Mechanismus der sinngemäßen Einrichtung durch die experimentelle Forschung näher kommen zu können.

Die Trennung der physiologischen Permeabilität der Drüsenzellen von der Funktionsfähigkeit der Gefäße.

Bei allen Untersuchungen des Scheidevermögens der Drüsenzellen hat man, solange die Versuche sich innerhalb physiologischer Grenzen bewegen, zwei Faktoren, welche wesentlich sein können für den Durchtritt von Substanzen aus dem Blute in das Sekret, die Blutgefäßwände und die Drüsenzellen. Die Trennung des Anteils, welche jeder einzelnen Membran zukommt, wäre notwendig, um einen genaueren Einblick in die Vorgänge zu erhalten, welche für die Absonderung, die Transsudation, die Lymphbildung usw. wesentlich sind. Vieles, was in der Lehre von diesen Vorgängen noch hypothetisch ist, rührt von der Schwierigkeit her, rein die Funktion der Gefäßwand und der spezifischen Zellwand zu isolieren. Namentlich unsere Kenntnis von den Funktionen der Gefäßwand leidet darunter. So erklärt sich auch, daß ganz unvermittelt nebeneinander die Gefäßwand als ein Filter, als eine osmotische Membran und als eine spezifisch sezernirende Fläche in den theoretischen Betrachtungen aufgefaßt wird, ohne daß die bisher vorgebrachten Tatsachen einer von diesen Anschauungen ein allgemein anerkanntes, entscheidendes Übergewicht zu schaffen vermocht hätten.

Das wichtigste Mittel zur Trennung der beiden Funktionen, was zur Verfügung steht, ist die Anwendung passender Gifte.

Deren Wirkung besteht meist in der Unterdrückung der Funktionen der spezifischen Zellen, demnach in der Aufhebung der Sekretion. Wertvolle Erfahrungen sind durch die Giftversuche erworben worden, aber den Giftversuchen haftet doch das Bedenken an, daß man fast nie ein absolut scharfes Kriterium an der Hand hat, daß die Wirkung des Giftes sich absolut auf die spezifischen Zellen beschränke. Den Typus eines sehr brauchbaren Giftes stellt das Atropin dar, dessen Wirkungen bei sehr vorsichtiger Dosierung tatsächlich auf gewisse Drüsenzellen sich zu lokalisieren scheinen. Mit Absicht mache ich eine gewisse Einschränkung, da sich die Nichtwirkung des Atropins auf die Gefäßwand bei kleinen Dosen vielleicht nur verbirgt aus Mangel an geeigneten Kennzeichen hierfür. Ein Beispiel eines sehr viel weniger brauchbaren Giftes ist das neuerdings z. B. von d'Errico (d'Errico und Ranali, Giorn. Intern. delle Scienze Mediche 27, 1905) benutzte Fluornatrium. Diese Autoren injizierte Fluornatrium z. B. in den Ductus Whartonianus, um die Speichelsekretion zu unterdrücken und, nach Aufhebung des spezifischen Zelleinflusses, die Permeabilität der Gefäßwände an der Lymphbildung zu prüfen. Die Unterdrückung der Sekretion ist hier ja sicher; vergebens sucht man hier aber nach einem Kriterium, daß nicht etwa das allgemeine Protosplasmagift Fluornatrium gleichzeitig mit der Unterdrückung der Sekretion, also mit der Lähmung der spezifischen Zellen, auch eine Schädigung der Gefäßwände bewirkt, so daß dieselben eine abnorme und vermehrte Durchlässigkeit zeigen, irgend ein Schluß — etwa der, den d'Errico gezogen hat, nämlich daß bei aufgehobener Tätigkeit der Speicheldrüsenzellen eine normale Lymphbildung zustande kommen könne — läßt sich daher aus Versuchen mit Fluornatrium schlechterdings nicht ziehen. Ähnliches gilt vom Arsen, welches unzweifelhaft ein Gift, sowohl für die spezifischen Zellen wie für die Gefäßwandzellen ist. Letztere werden durchlässiger, und die Ergebnisse der Versuche mit Arsen können somit nur verwendet werden, um zu zeigen, inwiefern Erscheinungen in Zusammenhang mit der Permeabilität der Gefäße stehen (in diesem Sinne haben Asher und Gies das Arsen verwandt).

Es wäre nun sehr erwünscht, einen Versuchseingriff zu besitzen, welcher sich besser und schärfer als die bis jetzt bekannten Gifte lokalisieren ließe. Durch einen glücklichen Zufall

sind wir tatsächlich im Besitze eines derartigen Eingriffes gerade an derjenigen Drüse, bei welcher die Trennung von funktionierenden Gefäßen und spezifischen Zellen mit Rücksicht auf die theoretische Auffassung der Vorgänge von größerer Bedeutung ist als bei irgend einer anderen Drüse, nämlich bei der Niere. Dieser Eingriff besteht in einer sehr kurzdauernden Absperrung des Blutstroms, es genügt schon 1 Minute, um auf Stunden die Absonderung des Harnes gänzlich aufzuheben. Der erste Harn, welcher nach mehreren Stunden sich wieder einstellt, ist von ganz abnormer Zusammensetzung. Dieser in seiner Einfachheit und bedeutsamen Wirkung als klassisch zu bezeichnende Versuch stammt von Carl Ludwig, und man darf behaupten, daß in der reichen Literatur, welche die Forschung über die Vorgänge bei der Harnabsonderung seitdem gezeitigt hat, kein Versuch an Bedeutung an diesen heranragt. Es ist daher auffallend, daß dieser Versuch in der späteren Diskussion eine verhältnismäßig geringe Rolle gespielt hat, obwohl von einzelnen immer wieder auf diesen Versuch hingewiesen wurde. Denn er beweist mit derjenigen Sicherheit, welche überhaupt bei biologischen Versuchen möglich ist, daß die spezifischen Zellen der Niere für die Bildung des Harns der wesentliche Faktor sind und daß sie eine so hohe Empfindlichkeit gegen die Unterbrechung des Blutstroms besitzen, wie sie sonst nur noch bei den höchstorganisierten Zellen des Zentralnervensystems beobachtet wird. Solange dieser Versuch keine andere Deutung erfährt — er hat bis jetzt keine andere Deutung von irgendeiner Seite erfahren — schließt er, was auch sonst vorgebracht werden möge, eine rein mechanische Filtrationstheorie aus.

Da diesem Versuche eine so große Bedeutung beizumessen ist, schien es mir angebracht, denselben unter Versuchsbedingungen zu wiederholen, welche neuerdings viel bei Studien über die Harnabsonderung eine Rolle spielen. Es handelte sich dabei wesentlich darum, den Einfluß der Diuretica auf Diurese und Nierengefäße zu untersuchen, wenn kurze Zeit die Nierenarterie verschlossen worden war. Zur Methodik ist folgendes zu bemerken: Bei Kaninchen wurde die linke Niere zum Zwecke der Untersuchung freigelegt, wobei durch Tamponage mit großen warmen Gazestreifen alle Eingeweide beiseite geschoben und gleichseitig selbst bedeckt

und geschützt wurden. Mit einer stumpfen Präpariernadel machte ich die Nierenarterie an einer Stelle frei, um einen Faden unterzulegen, welcher nachher zur Kompression des Gefäßes dienen sollte. Bei der Präparation war sorgfältig darauf zu achten, daß die Gefäße nicht gedrückt wurden, damit keine vorzeitige und versuchsvereitelnde Hemmung des Nierenblutkreislaufes stattfinde. Um nun das Verhalten der Gefäße zu beobachten, habe ich mich sowohl der einfachen Inspektion sowie des onkographischen Verfahrens bedient. Ersteres hat den Vorzug, daß eine Konstatierung eines deutlichen Hellrotwerdens des Blutes in der Nierenvene unzweifelhafter als irgendeine andere Methode eine Erweiterung der Nierengefäße und eine raschere Blutströmung in denselben beweist. Die Gründe für die Überlegenheit dieser einfachen Methode gegenüber der Registrierung des Nierenvolums sind schon öfters angegeben worden; mit besonderem Erfolge hat sich zuletzt O. Loewi (O. Loewi, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 53, 15, 1905) der subjektiven Methode bedient. Da die Beobachtung des Aussehens der Nierenvene eine längerdauernde und ergiebige Öffnung der Bauchhöhle erfordert (es ist nötig, daß zur Sicherheit mehr wie eine Person die Beobachtung macht), müssen besondere Schutzmaßregeln gegen Abkühlung und Schädigung der offenen Bauchhöhle getroffen werden. Hierzu diente eine Art von Schürzeneinrichtung. Nachdem der Hautschnitt in der Linea alba geführt worden war, wurde ein sehr großer mehrfach umgelegter Gazestreifen an die Haut genäht; dann wurde die Bauchhöhle geöffnet. Der angenähte Gazestreifen (die Schürze) wurde benutzt, um alle Eingeweide hineinzuschlagen; nur die Niere mit ihren Gefäßen und dem Ureter liegt frei zutage. Zur objektiven Registrierung diente mir anfänglich ein kleines Modell des Royschen Onkographen, wie sie von Gottlieb und Magnus zu ihrer Untersuchung über die Beziehungen der Nierenzirkulation zur Diurese benutzt wurden. (R. Gottlieb u. R. Magnus, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 45, 223, 1901). (Anfänglich stand mir durch die Güte von Herrn Professor Gottlieb ein Originalapparat des Heidelberger Pharmakolog. Instituts zur Verfügung.) Später habe ich mich der Plethysmographen und des Bellowsrecorder von Brodie bedient.

Zuerst wurden entweder subjektiv oder objektiv die Kreislaufsverhältnisse der unbeeinflußten, sodann diejenigen der unter Wirkung eines Diureticums stehenden Niere beobachtet. Sodann wurde die Nierenarterie eine bis anderthalb Minuten abgeklemmt und wieder frei gegeben. Das Diureticum machte anfänglich eine stark gesteigerte Harnabsonderung. Zugleich beobachtete man bei einfacher Besichtigung der Nierengefäße ein stärkeres Pulsieren der Nierenarterie und ein Hellrotwerden des Blutes in der Nierenvene. Nach der Abklemmung sistierte die Diurese sofort vollständig. Sowohl Injektion von Theophyllinlösungen wie auch von konzentrierten Harnstofflösungen änderten hieran nichts; nach wie vor trat auch nicht die geringste Diurese ein. Hiermit ist der Nachweis geliefert, daß eine Abklemmung der Nierenarterie von 1 Minute Dauer nicht allein die normale Harnabsonderung sistiert, was früher bekannt war, sondern auch die Wirkung starker Diuretica aufhebt. Die Aufhebung betrifft aber ausschließlich den Absonderungsvorgang. Denn die Beobachtung der Gefäße nach der Abklemmung ergibt genau das gleiche Bild wie vor der Abklemmung: Pulsieren der Nierenarterie, Hellrotwerden der Nierenvene. Durch diese Tatsache wird zunächst der Beweis geliefert, daß die Aufhebung der Diurese nicht herrührt von einer Schädigung der Kreislaufsverhältnisse in der Niere. Die subjektive Beobachtung ist für diesen Nachweis besonders wertvoll, weil sie jede Täuschung durch irgendwelche Stauung, die bei der Onkographie eine Erweiterung vortäuschen kann, ausschließt. Zweitens beweist diese Tatsache, daß die Wirkung der Diuretiea auf die Gefäße und auf die absondernden Zellen sich trennen läßt, daß daher die Erweiterung der Gefäße nicht notwendigerweise eine Diurese nach sich ziehen muß. Ehe ich weitere Folgerungen ziehe, will ich kurz auf einzelne Versuche eingehen,

Versuch 8.

Kleines Kaninchen. Links Ureterenfistel. Niere freigelegt zur Beobachtung.

3^h 50 bis 3^h 55 10 ccm 1 $^0/_0$ Theophyllinlösung und 30 ccm 0,9 $^0/_0$ NaCl-Lösung intravenös.

3^h 55 bis 4^h 5 3,5 ccm Harn aus der linken Ureter.

4^h $5^1/_2$ bis 4^h 7 Abklemmung der Art. renalis.

4^h 7 bis 4^h 10 10 ccm Theophyllinlösung.

4^h 7 bis 4^h 35 Keine Diurese.

4^h 35 bis 37 30 ccm 0,9 NaCl-Lösung.

4^h 37 bis 4^h 47 Keine Harnabsonderung.

Versuch 9.

Kaninchen. Operation und Versuchsverfahren wie in Versuch 8.

3^h 53 bis 3^h 56 Intravenöse Injektion von 9 ccm Theophyllinlösung (0,1/15).

3^h 55 bis 3^h 59 2,6 ccm Harn aus der linken Niere.

4^h bis 4^h $1^1/_2$ Abklemmen der Nierenarterie. Sofortiges Sistieren der Harnabsonderung.

4^h 3 bis 4^h 7 11 ccm Theophyllinlösung intravenös.

4^h 3 bis 4^h 22 Keine Harnabsonderung.

Versuch 10.

Kaninchen. Freilegen der linken Niere.

Injektion von 5 ccm Theophyllinlösung (0,1/15). Deutliches Hellrotwerden der Nierenvene, verstärktes Pulsieren in der Nierenarterie $1^1/_2$ Minuten Abklemmen der Nierenarterie.

Injektion von 10 ccm Theophyllinlösung, Hellrotwerden der Nierenvene, verstärktes Pulsieren der Nierenarterie.

Einige weitere Versuche mit Injektion von Harnstofflösung und konzentrierter Natriumsulfatlösung ergaben das gleiche Resultat: zuerst starke Diurese und Erweiterung der Nierengefäße, nach der Abklemmung und Wiedereröffnung der Nierenarterie keine Harnabsonderung, wohl aber Gefäßerweiterung.

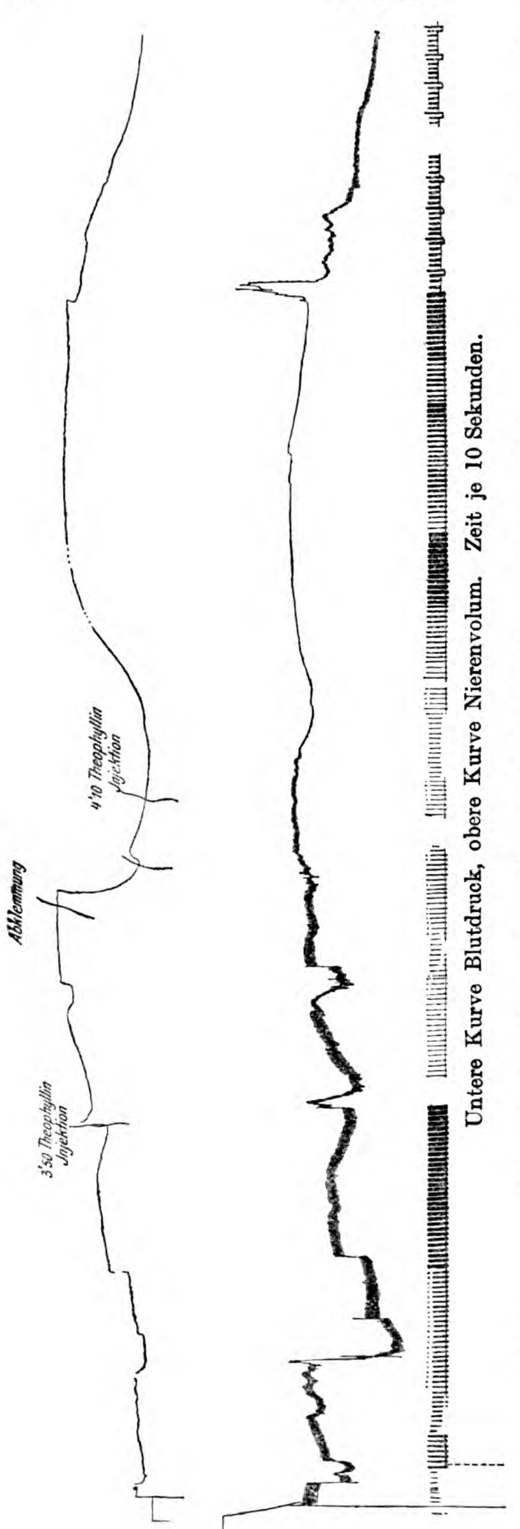
Nachdem durch die Mitteilung des Befundes bei direkter Beobachtung der Nachweis gesichert ist, daß es sich wirklich um Ausdehnung der Gefäße handle, sollen noch zwei Versuche mit objektiver Registrierung folgen.

Versuch 11.

Kaninchen, 2000 g, linke Niere im Onkometer; in Verbindung mit demselben eine horizontal gelagerte Röhre, welche in $^1/_{100}$ cm geteilt ist und mit Öl gefüllt ist.

3^h 45 8 ccm Theophyllinlösung (0,1 auf 80) intravenös, nach 2 Minuten beginnt Ausdehnung in der Röhre.

3^h 55 schließlich 8 Skalenteile vorrücken.



Untere Kurve Blutdruck, obere Kurve Nierenvolum. Zeit je 10 Sekunden.

4h 7 Skalenteile zurück.

4h 6 Abklemmen der Nierenarterie.

4h 12 bis 4h 15 8 ccm Theophyllinlösung intravenös.

4h 16 $7^1/_2$ Skalenteile Ausdehnung.

In diesem Versuche ist also die Ausdehnung des Nierenvolums infolge Theophyllininjektion vor und nach der Arterienabklemmung quantitativ fast gleichgroß. In dem folgenden Versuch 12 ist durch Einlegen der Niere in eine Brodiesche Nierenkapsel und Aufschreiben der Volumveränderung mit Brodies Blasebalgrecorder der graphische Nachweis von der Gleichheit der Gefäßwirkung des Theophyllins vor und nach der Arterienabklemmung geführt.

Versuch 12.

Kaninchen 2400 g. Obere Linie: Aufzeichnung des mit

der Nierenkapsel verbundenen Blasebalgrecorder, mittlere Kurve arterieller Blutdruck, untere Kurve Zeit.

Die Nierenarterie wurde 1 Minute abgeklemmt. Man ersieht aus der Kurve, daß dem starken Absinken des Nierenvolums durch die Arterienabklemmung nach der zweiten Theophyllininjektion das gleiche Ansteigen folgt, wie vorher nach der ersten Theophyllininjektion.

Es kann auf Grund der vorliegenden Versuche nicht bezweifelt werden, daß eine vollständige Trennung der Wirkung der Diuretica auf die Gefäße und auf die spezifischen Zellen der Niere leicht gelingt. Es erhebt sich jetzt die Frage, ob diese Trennung ein Licht auf die Wirkungsweise der Diuretica wirft, insbesondere ob sich hieraus ein Schluß ziehen läßt, ob die Diuretica nur an den Gefäßen oder sowohl an den Gefäßen wie auch an den spezifischen Drüsenzellen angreifen. Die Beantwortung dieser Frage ist nicht ganz leicht. Es ist sicher, daß die Diuretion an den Gefäßen angreifen, denn die Gefäßwirkung bleibt unvermindert, wie ich bewiesen habe, nach der Abklemmung bestehen. Insofern kann man O. Loewi zustimmen, daß die Wirkung primär an den Gefäßen ist, nur daß man unter primär nichts causales verstehen darf. Ferner ist sicher, daß trotz der mächtigen Gefäßwirkung keine Spur von Diurese eintritt, daß also die durch kurzdauernde Arterienabklemmung gesetzte Veränderung in dem Scheidevermögen der Drüsenzellen durch eine noch so gute Durchströmung nicht ausgeglichen wird. Nun könnte man sagen, daß die diuretische Wirkung der Gefäßerweiterung eben deshalb nicht zustande kommt, weil die Zellmembran der Niere an und für sich unter den obwaltenden Bedingungen nicht permeabel ist. Von diesem Standpunkte aus betrachtet, würde der Versuch keinen Beweis dagegen erbringen können, daß die Wirkung der Diuretica nichts weiter sei als eine Wirkung auf die Gefäße und dem, was hiervon die mechanische, beziehentlich osmotische Folge wäre. Wenngleich man zwingend diesen Einwand, wie mir scheint, nicht widerlegen kann, hat er nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich. Zunächst ist nicht abzusehen, wie eine durchaus passive Membran — das ist die Nierenzellenwand nach der mechanischen Theorie — durch eine Absperrung der Blutzufuhr von nur einer Minute vollkommen

ihre Permeabilität verloren haben sollte. Wie sich die Membran verhält, wenn sie wirklich passiv, als ohne jeden eigenen Stoffwechsel ist, kann man z. B. aus den schönen Untersuchungen von Torald Sollmann (T. Sollmann, Journ. of Amer. Physiol. 13, 1905) an der überlebenden Niere ersehen. Diese ist gar nicht impermeabel. Ferner werden an anderen Orten als der Niere durch die Blutleere geradezu bessere Bedingungen für die Permeabilität gegeben, z. B. bei kurzdauernden Blutabsperrungen im Pfortadergebiet. Hieraus ließe sich der Schluß ziehen, daß zum mindesten in den Nierenzellen eine besondere Eigentümlichkeit gegenüber einzelnen anderen Zellgebieten vorhanden sei, weshalb sie ganz anders auf kurzdauernde Blutabsperrung reagieren. Gleichgültig aber, ob man den obigen Einwand gelten läßt oder ihn für irrelevant hält, die gelungene Trennung von Zellpermeabilität und Gefäßwirkung lehrt unwiderleglich, daß die Zellpermeabilität die Hauptsache ist, die Gefäßwirkung Nebensache. Es kann daher der immer wiederholte Versuch, die Diurese auf vermehrte Blutdurchströmung zurückzuführen, nur als eine unfruchtbare Mühe bezeichnet werden. Losgelöst aus dem Zusammenhang der Erscheinungen läßt sich ja stets für diesen und jenen Spezialfall die scheinbare Richtigkeit der Auschauung statuieren, daß die Diurese von der Gefäßerweiterung abhängt. Angesichts so entscheidender Versuche wie der vorliegende einer ist und wie es viele andere noch entscheidendere, weil Vorgänge in der Nierenzelle direkt erweisende, gibt, wäre es prinzipiell fördernder, die Gefäßwirkung immer nur als ein Mittel anzusehen, welches dem Fundamentalvorgang, dem Scheidevermögen der Nierenzelle, als nützliches, aber dienendes Glied untergeordnet ist.

In einigen anderen Beziehungen ist die Versuchsreihe noch interessant. Das Theophyllin sowie andere Diuretica blieben nach der kurzdauernden Blutabsperrung völlig wirkungslos. Daraus ergibt sich, daß sie nicht als Reizmittel angesehen werden können, die eine etwa für die normalen Erreger der Sekretionstätigkeit gelähmte Zelle zu stimulieren vermögen. Die Diuretica, sowohl die spezifischen wie auch die salinischen, können nur ihren Einfluß auf eine funktionstüchtige Nierenzelle ausüben, nur eine Steigerung eines vorhandenen Scheidevermögens herbeiführen. Sie müssen also an einem Mechanis-

mus angreifen, der vom Stoffwechsel der Niere abhängig ist. Nicht uninteressant ist es ferner, auf die Tatsache zurückzukommen, daß durch die kurzdauernde Blutabsperrung die beiden Apparate der Niere, die Glomeruli und die gewundenen Schleifen, ausgeschaltet werden. Wer auf den Boden der mechanischen Theorie steht, würde noch geneigt sein anzunehmen, daß die Epithelien der gewundenen Kanälchen durch Blutabsperrung leiden können. Denn in ihnen erblickt auch er Gebilde, deren Funktion durch Filtration und Osmose nicht erschöpfend beschrieben werden kann. Aber vom Standpunkt jener Theorie ist nicht leicht einzusehen, weshalb eine einfache Filtermembran, welche passiv einen durch Druckunterschiede regulierten Flüssigkeitsstrom durchtreten läßt, nicht einmal dann funktioniert, wenn ein vielfach beschleunigter Blutstrom sie umspült. Hier versagt zu wiederholtem Male die Filtrationstheorie. Nun könnte man daran denken, daß durch die Blutabsperrung primär nur ein einziger Apparat litte, nämlich gerade der Glomerulusapparat und nicht der Schleifenapparat. Denn der Glomerulus wird durch Blutabsperrung, wenn auch auf kurze Zeit, vollständig seines Milieus beraubt, während die Zelle der Schleifenteile noch umspült wird von der Lymphe. Mit dieser Annahme einer primären Schädigung des Glomerulusapparates wäre aber das gleichzeitge Stocken der Absonderung in den gewundenen Kanülchen nur dann erklärt, wenn man die weitere Annahme hinzufügt, daß die Hemmung des Glomerulusapparates gleichzeitig eine solche in anderen Teilen der Niere im Gefolge habe. Wie man sieht, ist der scheinbar einfache Versuch der Blutabsperrung zur Niere ein Eingriff, dessen Folgen zu einer Reihe von Problemen führt, welche im Augenblick noch nicht gelöst worden sind.

II. Teil.

Die Permeabilität der Wände seröser Höhlen.

Die Permeabilität der Wände seröser Höhlen ist in den letzten Jahren sehr vielfach untersucht worden. In Hamburgers großem Lehrbuch des osmotischen Druckes und der Ionenlehre Bd. II findet sich die ausgedehnte Literatur über

diesen Gegenstand, mit Ausnahme derselben der allerletzten Jahre. Die Resorption nun von künstlich in seröse Höhlen eingebrachten Flüssigkeiten wurde untersucht von dem mehr praktischen Gesichtspunkte aus eben der Resorption durch diese Höhlen. Mehr von theoretischem Interesse geleitet sind jedoch diejenigen Arbeiten, welche die Resorption in serösen Höhlen benutzen, um das Problem der Permeabilität der Blutcapillaren an diesem Orte zu untersuchen. Aber streng genommen ist diese Problemverschiebung nicht richtig; man beobachtet bei Resorptionsversuchen an serösen Höhlen eben nicht die Permeabilität der Blutcapillaren, sondern schließt nur auf eine solche. Eine stillschweigende Voraussetzung, die oft hierbei gemacht wird, ist die, daß der Endothelbelag der serösen Höhlen als eine passive Membran fungiere. Die Permeabilitätsverhältnisse dieser Membran werden dann als hinreichend vollständig durch die physikalisch-chemischen Regeln beschrieben angesehen, welche für einfache, künstlich hergestellte Membranen gelten. In gewissem Umfange wird man diese Ansicht nicht für ganz unberechtigt halten können. Denn unter physiologischen Verhältnissen dienen die serösen Höhlen nicht zur Resorption. Wo nun eine physiologische Funktion nicht ausgebildet ist, fehlen auch die Voraussetzungen für spezielle Einrichtungen und Prozesse im Dienste jener Funktion. Wenn man daher in serösen Höhlen, z. B. in der Peritonealhöhle, Resorptionsversuche anstellt, und man findet, daß der Ablauf der sog. Resorption etwa der Diffusion oder der Osmose, wie man sie sonst an toten Membranen sieht, gleicht, so entspricht dieser Befund der Tatsache, daß man eine Erscheinung untersucht, welche keine spezielle physiologische Leistung des betreffenden Ortes ist. Etwas prinzipiell anderes als bei einem beliebigen physikalisch-chemischen Experiment ist nicht zu erwarten. Soweit diese Betrachtungsweise gültig ist, würde sie die Anschauungen derjenigen Autoren stützen, welche die Resorption in serösen Höhlen einfach mechanisch erklären. Ich glaube, daß man tatsächlich für viele experimentell gefundene Tatsachen hiermit zur Genüge auskommt. Aber ganz und gar die Wand der serösen Höhlen als tote Gebilde anzusehen, ist wohl auch nicht angängig. Zwar Hamburger hat das getan (Hamburger, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1895, 281), und er zieht den

scheinbar folgerichtigen Schluß aus der annähernden Gleichheit seiner Beobachtungen beim lebendigen und toten Tier, daß die Vorgänge bei der Resorption die gleichen sind. Overton hat aber in Nagels Handbuch in seiner Darstellung der Resorption gezeigt, das aus durchaus verschiedenen Ursachen beim lebenden und toten Tiere bei Resorptionsexperimenten gleiche Befunde erhoben werden, und ich schließe mich der Kritik Overtons durchaus an.

Es gibt eine Reihe von Tatsachen, welche direkt dafür sprechen, daß die Wand der serösen Höhlen nicht eine bloße passive Membran ist. Zuvorderst steht die Tatsache, daß unter normalen Verhältnissen nur eine sehr geringfügige Menge von Flüssigkeit in den serösen Höhlen sich befindet und diese ganz und gar nicht nur einer großen Gewebespalte mit entsprechender Gewebsflüssigkeit ähneln. Ferner ergibt sich aus der genaueren Analyse der Zusammensetzung seröser Flüssigkeiten, daß dieselben in manchen nicht unwesentlichen Einzelheiten abweichen von der Zusammensetzung des Blutplasmas. Auch dann, wenn unter pathologischen Bedingungen eine vermehrte Bildung der serösen Höhlenflüssigkeit stattfindet, offenbaren sich einer genaueren Analyse Verschiedenheiten quantitativer und qualitativer Natur. Die Annahme eines eigenen Scheidevermögens der Endothelzellen der serösen Höhle ist demnach eine wohlberechtigte. Ich möchte ausdrücklich auf dieses Scheidevermögen hinweisen, um nicht den Anschein zu erwecken, daß ich von diesem Scheidevermögen ganz absehe, weil ich in nachfolgenden Versuchen ausgehe von der etwaigen Rolle der Osmose bei der Resorption in serösen Höhlen. Auch möchte ich an dem Ausdruck Resorption aus serösen Höhlen oder, um nichts zu präjudizieren, Permeabilität der Wände seröser Höhlen festhalten, damit dadurch unzweideutig ausgedrückt wird, daß nicht bloß die Permeabilität der Blutcapillaren in Betracht kommt.

Ehe man aber an eine genauere Analyse dessen herantreten kann, was auf Rechnung der Endothelzellen, was auf Rechnung der Blutcapillaren und was auf Rechnung der Lymphspalten und der anderen strukturellen Gebilde geht, die am Aufbau der Wände seröser Höhlen beteiligt sind, müssen noch gewisse Vorgänge von prinzipieller Bedeutung genauer erforscht werden.

Ein solcher Vorgang ist die Resorption von Eiweiß aus serösen Höhlen. Recht vieles ist hierbei noch sehr umstrittener Natur. Die Meinungen sind darüber geteilt, ob die Resorption durch die Lymphspalten oder durch die Blutcapillaren zustande kommt. Der Mechanismus der Aufsaugung ist wenig aufgeklärt, namentlich bestehen darüber Meinungsverschiedenheiten, ob der osmotische Druck, überhaupt die Osmose, eine Rolle spiele oder nicht. Die Entscheidung hierüber wird dadurch erschwert, daß für die einzelnen Eiweißarten weder nach der qualitativen Seite noch nach der quantitativen hinreichende Sicherheit über die Existenz und die etwaige Größe des osmotischen Druckes der Eiweißkörper vorhanden ist. Eine recht große Rolle spielt natürlich die gleichfalls sehr kontroverse Frage nach der Permeabilität der Eiweißkörper durch die tierischen Membranen. Namentlich für die Wände der Blutcapillaren kommt dies in Betracht. Die wichtigste Tatsache, welche durch die Untersuchungen von Orlow (W. N. Orlow, Pflügers Arch. 59, 190, 1895) festgestellt wurde, ist jedenfalls die, daß auch mit dem Blute des Versuchstieres isotonisches Serum resorbiert wird. Um den Schwierigkeiten zu entgehen, welche gerade diese Tatsache den bisherigen schematischen, von Zellleistungen ganz absehenden Erklärungen macht, hat man die Ansicht geäußert, daß die Resorption von isotonischem Serum durch die Lymphspalten stattfinde. Die bis jetzt vorliegenden Tatsachen nötigen aber nicht zu dieser Annahme, vielmehr sprechen die Resultate von Orlows Arbeit eher dagegen.

Geht man von der Annahme aus, daß Eiweißlösungen aus der Peritonealhöhle durch die vereinigte Wirkung der Belagzellen der Bauchhöhle und der Blutgefäße resorbiert werden und nicht, oder wenigstens nur nebensächlich, durch die Lymphspalten, so bieten sich eine Reihe von Versuchsverfahren, um die einzelnen in Betracht kommenden Faktoren zu variieren. Ich habe in dieser Absicht die Eiweißresorption in der Bauchhöhle unter normalen Bedingungen verglichen mit derjenigen, welche stattfindet, wenn die Konzentration des Blutes an Eiweiß experimentell vermindert wird. Die Verminderung des Bluteiweißgehaltes wurde herbeigeführt durch Blutentzug und, mit einer Ausnahme, durch Ersatz, beziehentlich Überersatz der weggenommenen Flüssigkeitsmenge durch blutisotonische

Lösungen von Kochsalz, Traubenzucker und Natriumsulfat. Dieser Ersatz trägt während der Versuchsdauer von zirka einer Stunde nicht allein dazu bei, das Blut an Eiweiß weniger konzentriert zu machen, sondern hilft auch die durch den Blutentzug gestörten Kreislaufsverhältnisse zu bessern. Allerdings ist die Aufbesserung keine vollkommene. Der Ersatz mit isotonischer Lösung, die nicht Kochsalz enthält, bietet auch ein Mittel, zu untersuchen, wie sich unter dieser neuen Bedingung der verringerten Kochsalzkonzentration des Blutes der Austritt von Kochsalz aus der Blutbahn in kochsalzarmen Inhalt der Bauchhöhle regelt.

Die beschriebenen Versuchsanordnungen ändern in erster Linie die physikalischen Beziehungen. Denn, da die Konzentration des Blutplasmas an Eiweiß vermindert wird, sinkt der partielle osmotische Druck der Eiweißkörper des Blutplasmas. Gegenüber der Norm wird also die Kraft, welche Flüssigkeit aus einer in die Bauchhöhle eingebrachten und isotonisch gewordenen Lösung in das Blut übertreten macht, verringert. Ähnliches gilt von der Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes. Hat man, wie das bei meinen Versuchen der Fall war, in die Bauchhöhle eine kochsalzarme Flüssigkeit eingebracht, so wird gegenüber der Norm die Größe der Differenz zu beiden Seiten der trennenden Wände verkleinert. Die Folgen dieser Änderung der physikalischen Beziehungen sind leicht ableitbar. Aber durch die geschilderten Eingriffe könnten auch physiologische Mechanismen zur Tätigkeit geweckt werden; an diese Möglichkeit, die allerdings nicht realisiert zu sein braucht, muß gedacht werden. Der Blutentzug und die Blutverdünnung schafft eine Verarmung des Blutes an Eiweiß. So gut wie für die anderen Bestandteile des Blutplasmas dürfte auch für die Erhaltung einer gewissen Eiweißkonzentration ein Regulationsvermögen bestehen. Wenn dasselbe durch den Blutentzug zur erhöhten Tätigkeit geweckt wird, wird ein Zustrom von Eiweiß aus vorhandenen Depots in das Blutplasma stattfinden können, Wenn nun in die Bauchhöhle künstlich Eiweiß eingebracht worden ist, ist zu untersuchen, ob dieses Eiweiß nicht auch mit dazu dient, den Verlust zu decken und daher rascher resorbiert wird. Wenn das der Fall sein sollte, würde eine physiologische Komponente

des Resorptionsvorganges im Spiele sein, deren Mechanismus näher zu untersuchen wäre. Was das Kochsalz anbetrifft, so ist dasselbe dasjenige Salz, welche vor allem benutzt wird, um die Isotonie herzustellen; andererseits besteht unverkennbar die Tendenz im Organismus, den Kochsalzgehalt des Blutes konstant zu erhalten. Wenn in die Bauchhöhle eine kochsalzarme Flüssigkeit eingeführt und gleichzeitig durch Blutentzug und Ersatz durch z. B. isotonische Traubenzuckerlösung eine Kochsalzverarmung des Blutes verursacht wird, können zwei Erscheinungen miteinander interferieren, nämlich die Kochsalzauswanderung aus dem Blute und das Bestreben der Kochsalzretention im Blute.

Methoden. Zu den Versuchen dienten Kaninchen, von annähernd demselben Gewichte. Die Tiere wurden in leichter Äthernarkose aufgebunden und, um die für Resorptionsversuche schon aus physikalischen Gründen nicht gleichgültige Temperatur konstant zu erhalten, in den von Kronecker konstruierten Wärmeapparat gebracht. Während der Versuchsdauer wurde konstant die Temperatur auf 38° erhalten. In den Normalversuchen wurde dann mit einem Troikar durch die Bauchwand gestoßen, die Spitze entfernt und anstatt dessen ein stumpfer Mandrin eingeführt. Durch Bewegungen kann man sich dann leicht überzeugen, daß das vordere Ende frei in der Bauchhöhle sich befindet. Der Troikaransatz wurde dann mit einer Spritze verbunden und eine abgemessene, körperwarme Flüssigkeit unter sanftem Druck in die Bauchhöhle injiziert. In den anderen Versuche wurde die Carotis zur Blutentnahme und die Ven. jugularis zur Infusion von blutisotonischem Kochsalz, Zucker oder Natriumsulfatlösung freigelegt. In einer ganzen Anzahl von Versuchen wurde der arterielle Blutdruck registriert. Nach zirka einer Stunde geschah die Entfernung der Flüssigkeit aus der Bauchhöhle. Das Tier wurde rasch durch Verbluten getötet. Danach wurde die Haut längs der linea alba gespalten und zur Seite abpräpariert; hierauf wurde die Bauchhöhle eröffnet und das Tier über einen großen Trichter gestülpt. Durch den Trichter floß die entleerte Flüssigkeit in einen graduierten Zylinder. Um möglichst alle Flüssigkeit zu entleeren, ließ ich die Eingeweide in den Trichter herabhängen und hob sanft die einzelnen Darmschlingen von-

einander ab. Auch die Leber und der Magen wurden ein wenig beiseite geschoben, um etwa abgesackte Flüssigkeit zum Ausfließen zu bringen; schließlich wurde abwechselnd das Zwerchfell und das Beckenende der Bauchhöhle gehoben und gesenkt. Ich halte diese Maßnahmen für erforderlich, um die gesamte, in der Bauchhöhle noch vorhandene Flüssigkeitsmenge zu entfernen; es ist mir jedoch zweifelhaft, ob wirklich streng quantitativ auf diese Weise alles entfernt wird. Ohne Kenntnis der absoluten Mengen, die in Betracht kommen, wird die Beurteilung der Verhältnisse sehr unsicher.

Als Injektionsflüssigkeit diente in der Mehrzahl der Fälle Milch, und zwar aus dem Grunde, weil sie zwar körperfremde, aber doch assimilierbare Eiweißkörper enthält, leicht sterilisierbar (sie wurde stets sterilisiert in die Bauchhöhle gebracht), und annähernd isotonisch mit dem Blutplasma ist, schließlich, weil ihre Farbe die Erkennung des in der Bauchhöhle verbliebenen Teiles sehr erleichtert. Zur Kontrolle wurde in den drei letzten Versuchen Blutserum angewandt.

Den Eiweißgehalt der Milch bestimmte ich mit Hilfe der Methode von Sebelien. 5 ccm Milch wurden mehrfach mit Wasser verdünnt und nach Kochsalzzusatz mit Tannin gefällt. Der Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und im Niederschlag der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt und die Gesamtmenge an Eiweiß daraus durch Multiplikation mit 6,37 ermittelt. Im Blutserum wurde der Eiweißgehalt durch Wägung des gewaschenen Alkoholniederschlages gefunden. Die Chlorbestimmung geschah nach Volhard, nach vorausgegangener Veraschung. Um Aufschluß über die durch Blutentzug und intravenöse Injektion erzielte Verdünnung des Blutes zu erhalten verglich ich den Hämoglobingehalt des Blutes vor und nachher, mit dem neuen Sahlischen Hämoglobinometer.

Der Besprechung schicke ich die Versuchsprotokolle voraus, zunächst die Normalversuche.

Versuch 13. Kaninchen 1800 g.

Einführung von sterilisierter Milch in die Bauchhöhle 3^h53: 70 ccm.

Tötung des Tieres und Entfernung der Milch aus der Bauchhöhle 4^h53: 62,5 ccm.

Prozentischer Eiweißgehalt der eingeführten Milch 2,6754 %.
„ „ „ wiedergewonnenen Milch 2,2295 %.
Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 1,8458.
„ absolute Menge, die resorbiert wurde 0,4114.

Versuch 14.

Kaninchen 1800 g.

Einführung von sterilisierter Magermilch in die Bauchhöhle 3^h23 : 70 ccm.

Tötung des Tieres und Entfernung der Milch aus der Bauchhöhle 4^h30: 67 ccm.

Prozentischer Eiweißgehalt der eingeführten Milch 3,834 %.
„ „ „ wiedergewonnenen Milch 3,902 %.
Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 2,6924.
„ absolute Menge, die resorbiert wurde 0,1236.

Versuch 15.

Kaninchen: Äthernarkose.

3^h 10 ccm Milch in die Bauchhöhle.
3^h13 Hämoglobinbestimmung mit Sahlis Hämometer 96.
4^h „ „ „ „ „ 104.
4^h10 Tod des Tieres durch Verbluten 74 ccm Milch aus der Bauchhöhle entleert.

Prozentischer Eiweißgehalt der eingeführten Milch 3,6156 %.
„ „ „ wiedergewonnenen Milch 3,0230 %.
Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 2,5309 g.
„ absolute Menge, die resorbiert wurde 0,2939 g.

NaCl-Gehalt der eingeführten Milch 0,186 %.
NaCl-Gehalt der wiedergewonnenen Milch 0,500 %.
NaCl-Gehalt des Blutserums am Ende des Versuchs 0,532 %.

Blutdruck: { 3^h13 90 mm.
4^h 96 mm Hg.

In allen diesen Versuchen ist eine Eiweißresorption eingetreten. In der nachfolgenden Tabelle sind die absoluten Mengen umgerechnet auf gleiche Resorptionszeiten.

Resorbierte Eiweißmengen in 60 Minuten:

Versuch 13	0,4114 g.
Versuch 14	0,1107 g.
Versuch 15	0,2939 g.
Durchschnitt:	0,2381 g.

Was die Konzentrationen betrifft, so hat im Verlaufe von zirka einer Stunde in zwei Fällen der Prozentgehalt abgenommen, in einem nur ein geringes zugenommen. In einem Versuche ist eine Zunahme der Flüssigkeitsmenge in der Bauchhöhle zu konstatieren.

Der Kochsalzgehalt der eingeführten Milch betrug (Versuch 15) 0,186 °/₀, nach Schluß des Versuches war er gestiegen auf 0,500 °/₀, hatte sich also dem Gehalt des Blutserums an Kochsalz zu Ende des Versuches, nämlich 0,532 °/₀, fast ganz genähert. Dieser Befund steht im Einklang mit dem übereinstimmenden Tatsachenmaterial, was u. a. von Heidenhain, Hamburger, Starling, Roth und Cohnheim über die Resorption aus serösen Höhlen beigebracht worden ist. Die eingebrachte Flüssigkeit wird, wenn sie es noch nicht ist, sehr bald isotonisch mit dem Blutserum und den Hauptanteil an der Herstellung der Isotonie hat das Kochsalz. Isotonische, aber kochsalzarme Flüssigkeiten werden durch Austritt von Kochsalz auf annähernd gleichen Kochsalzgehalt gebracht. Innerhalb weiter Grenzen sind demnach die Erscheinungen der Art, wie man sie erwarten würde, wenn Osmose und Diffusion die alleinigen Faktoren der Regulation wären.

In den hier nachfolgenden Protokollen von Versuch 16 bis 25 sind die Resultate wiedergegeben, welche nach Blutverdünnung gewonnen wurden.

Versuch 16.

Kaninchen: Gewicht 2200 g. Äthernarkose.

3^h 28 30 ccm Blut aus der Carotis.
3^h 30 30 ccm 0,9 °/₀ NaCl-Lösung in die Ven. jugularis.
3^h 50 70 ccm Milch in die Bauchhöhle.
4^h 55 Tier durch Verbluten getötet.
71 ccm Milch aus der Bauchhöhle entleert.

Prozentischer Eiweißgehalt der eingeführten Milch 4,1023 °/₀.
" " " wiedergewonnenen Milch 3,558 °/₀.
Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 2,8306 g.
" " " " resorbiert " 0,3044 g.
Eiweißgehalt des Serums zu Beginn des Versuchs 6,088 °/₀.
" " " am Ende " " 5,372 °/₀.

Versuch 17.

Kaninchen 1900 g.

3^h46 70 ccm Milch in die Bauchhöhle.

3^h50 25 ccm Blut aus der Carotis.

4^h48 Tod des Tieres durch Verbluten.

4^h51 72 ccm Milch aus der Bauchhöhle entleert.

Gefrierpunkt der eingeführten Milch —0,575.

Gefrierpunkt der wiedergewonnenen Milch —0,618.

Gefrierpunkt des Blutes am Anfang des Versuches —0,560.

„ „ „ „ Ende „ „ —0,560.

Prozentischer Eiweißgehalt der eingeführten Milch 4,920 %.

„ „ „ wiedergewonnenen Milch 4,200 %.

„ „ des Blutserums am Ende des Versuches . . . . 4,750 %.

Trockensubstanz des Blutserums zu Anfang des Versuches 7,361 %.

„ „ „ „ am Ende „ „ 6,264 %.

Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 3,444 g.

„ „ „ „ resorbiert „ 0,420 g.

Versuch 18.

Kaninchen 1900 g. Äthernarkose.

4^h 14 70 ccm Milch in die Bauchhöhle.

4^h 18 30 ccm Blut aus der Carotis.

4^h 20 30 ccm 0,9 % NaCl-Lösung in die Ven. jugularis.

5^h 20 Tod des Tieres durch Verbluten.

5^h 25 68,5 ccm Milch aus der Bauchhöhle entleert.

Prozentischer Eiweißgehalt der eingeführten Milch 4,255 %.

„ „ „ wiedergewonnenen Milch 3,010 %.

Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 2,8785.

„ „ „ „ resorbiert „ 0,8160.

Versuch 19.

Kaninchen 1850 g. Äthernarkose.

3^h 35 70 ccm Milch in die Bauchhöhle.

3^h 35 bis 40 32 ccm Blut aus der Carotis.

3^h 35 bis 3^h 45 60 ccm isotonischer Kochsalzlösung in die Ven. jugularis.

3^h 31 Verbluten des Tieres.

3^h 40 77 ccm Milch aus der Bauchhöhle entleert.

Prozentischer Eiweißgehalt der eingeführten Milch 4,2188 %.
" " " wiedergewonnenen Milch 3,2245 %.
Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 2,9532 g.
" " " " resorbiert " 0,4704 g.
Kochsalzgehalt der eingeführten Milch 0,180 %.
" " wiedergewonnenen Milch 0,454 %.

Versuch 20.

Kaninchen 2250 g. Äthernarkose.

3^h 10 Blutentnahme zur Hämoglobinbestimmung.
Hämoglobinbestimmung nach Sahli : 100.
3^h 20 52 ccm Blut aus der Carotis.
3^h 23 bis 27 60 ccm 3,07 % Traubenzuckerlösung intravenös.
3^h 35 70 ccm Milch in die Bauchhöhle.
4^h 2 Blutdruckmessung 108 mm Hg.
4^h 15 " 92 " "
4^h 20 Blutentnahme zur Hämoglobinbestimmung.
Hämoglobinbestimmung nach Sahli : 66.
4^h 30 Blutdruckmessung 110 mm Hg.
4^h 34 Tod durch Verbluten.
4^h 40 72 ccm Milch aus der Bauchhöhle.

Prozentischer Eiweißgehalt der eingeführten Milch 3,666 %.
" " " wiedergewonnenen Milch 3,521 %.
Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 2,5662 g.
" " " " resorbiert " 0,0305 g.
$\triangle^0$ der eingeführten Milch . . . . — 0,565.
$\triangle^0$ der wiedergewonnenen Milch . . — 0,625.
$\triangle^0$ des Blutes am Beginn des Versuches — 0,585.
$\triangle^0$ " " " Ende " Versuches — 0,629.
NaCl-Gehalt der eingeführten Milch . . . . 0,206 %.
" " " wiedergewonnenen Milch . . 0,358 %.
" " des Blutes am Ende des Versuches 0,540 %.

Versuch 21.

Kaninchen 2400 g. Äthernarkose.

3^h Blutentnahme zur Hämoglobinbestimmung.
Hämoglobinbestimmung nach Sahli: 104.
3^h 10 50 ccm Blut aus der Carotis. Blut I.
3^h 17 90 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung intravenös.

3^h 19 31 ccm Blut entnommen. Blut II.
3^h 20 bis 22 30 ccm Traubenzuckerlösung intravenös.
3^h 26 70 ccm Milch in die Bauchhöhle.
3^h 40 bis 48 30 ccm Traubenzuckerlösung intravenös.

Blutdruckmessungen:

3^h 38	52 mm Hg.
3^h 41	54 „ „
3^h 47 bis 48	56 „ „
4^h	61 „ „
4^h 10	61 „ „
4^h 23	64 „ „

4^h22 Blutentnahme zur Hämoglobinbestimmung.

Hämoglobinbestimmung nach Sahli: 65.

4^h 32 Tod durch Verbluten. Blut III.
4^h 38 64 ccm Milch aus der Bauchhöhle.
Prozentischer Eiweißgehalt der eingeführten Milch 3,888 %.
„ „ „ wiedergewonnenen Milch 3,460 %.
Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 2,7216 g.
„ „ „ „ resorbiert „ 0,5072 g.
NaCl-Gehalt der eingeführten Milch . . 0,206 %.
„ „ wiedergewonnenen Milch 0,314 %.
NaCl-Gehalt des Blutserums I. 0,572 %.
„ „ „ II. 0,492 %.
„ „ „ III. 0,474 %.

Versuch 22.

Kaninchen 2000 g. Äthernarkose.

3^h 25 38 ccm Blut aus der Carotis. Hämoglobingehalt nach Sahli 87.
3^h 30 bis 35 60 ccm isotonische Dextroselösung intravenös.
3^h 39 70 ccm Milch in der Bauchhöhle.
4^h 41 Blutentnahme aus der Carotis. Hämoglobingehalt 62.
4^h 50 70 ccm Milch aus der Bauchhöhle.

Blutdruckmessungen:

3^h 40	91 mm Hg.
4^h 48	$56^1/_2$ „ „
4^h	47 „ „
4^h 15	66 „ „
4^h 32	64 „ „

Prozentischer Eiweißgehalt der eingeführten Milch 3,822 %.
„ „ „ wiedergewonnenen Milch 3,34 %.
Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 2,6371 g.
„ „ „ resorbiert „ 0,2991 g.
NaCl-Gehalt der eingeführten Milch 0,164 %.
„ „ wiedergewonnenen Milch 0,360 %.
„ des Blutserums am Ende des Versuchs 0,500 %.

Versuch 23.

Kaninchen 2000 g. Äthernarkose.
Ductus thoracicus abgebunden.

3h 52 40 ccm Blut aus der Carotis.
3h 55 50 ccm 0,9 % NaCl-Lösung in der Ven. jugularis.
4h Injektion von 20 ccm Kaninchenserum in die Bauchhöhle.
4h 40 Tötung des Tieres durch Verblutung.
4h 42 17 ccm Serum aus der Bauchhöhle entleert.
Prozentischer Eiweißgehalt des eingeführten Serums 6,168 %.
„ „ „ wiedergewonnenen „ 5,126 %.
Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde: 1,2336 g.
„ „ „ resorbiert „ 0,3622 g.

Versuch 24.

Kaninchen 2000 g. Äthernarkose.
Ductus thoracicus abgebunden.

3h 15 36 ccm Blut aus der Carotis.
3h 22 50 ccm isotonische Traubenzuckerlösung in der Ven. jugularis.
3h 28 Injektion von 50 ccm Kalbsserum in die Bauchhöhle.
3h 32 bis 3h 35 Injektion von 40 ccm isotonischer Traubenzuckerlösung in die Ven. jugularis.
4h 20 Verbluten des Tieres.
4h 25 Entnahme von 38 ccm klarem Serum.
Prozentischer Eiweißgehalt des eingeführten Serums 5,814 %.
„ „ „ wiedergewonnenen Serums 6,016 %.
Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 2,9070 g.
„ „ „ resorbiert wurde 0,6219 g.
Eiweißgehalt des Blutserums des Tieres am Anfang des Versuches 5,984 %.

Eiweißgehalt des Blutserums des Tieres am Ende des Versuches 4,620 %.

Prozentgehalt an fester Substanz des eingeführten Serums 6,028 %.

" " " " " wiedergewonnenen Serums 8,082 %.

Absolute Menge der eingeführten festen Substanz 3,0140 g.

" " " wiedergewonnenen festen Substanz 3,0712 g.

also hinzugekommen 0,0572 g.

Versuch 25.

Kaninchen 2000 g. Äthernarkose.

2^h 40 33 ccm Blut aus der Carotis.

2^h 33 bis 2^h 45 50 ccm isotonischer Na_2SO_4-Lösung in der Ven. jugul.

2^h 50 bis 2^h 53 Injektion von 50 ccm Serum in die Bauchhöhle.

2^h 57 Druckmessung in der Carotis 88 mm Hg. Druck.

3^h 06 " " " " 70 " " "

3^h 17—19 50 ccm isotonische Na_2SO_4-Lösung in die Ven. jugul.

3^h 20 Druckmessung in der Carotis 92 mm Hg.

3^h 32 " " " " 87 " "

3^h 37 " " " " 74 " "

3^h 45 " " " " 74 " "

4^h Verbluten des Tieres.

4^h 5 43 ccm Serum aus der Bauchhöhle.

Prozentischer Eiweißgehalt des eingeführten Serums 5,864 %.

" " " wiedergewonnenen Serums 5,700 %.

Eiweiß: absolute Menge, die eingeführt wurde 2,9320 g.

" " " resorbiert " 0,5310 g.

Serum des Tieres am Anfang des Versuches 5.410 % Eiweiß.

" " " " Ende " " 4.972 % "

In allen Fällen hat eine Resorption von Eiweiß stattgefunden. Wie sich die Größe der Eiweißresorption aus der Bauchhöhle nach Blutverdünnung im Vergleich zu derjenigen in der Norm verhielt, geht am besten aus der Übersicht über die auf 60 Minuten umgerechneten Werte der resorbierten Eiweißmengen in Versuch 16 bis 25 hervor.

Resorbierte Eiweißmengen in 60 Minuten:

Versuch 16 . . . . . 0,2149 g

" 17 . . . . . 0,3877 g

" 18 . . . . . 0,6994 g

„ 19	.....	0,4342 g
„ 20	.....	0,0305 g
„ 21	.....	0,4207 g
„ 22	.....	0,2528 g
„ 23	.....	0,5174 g
„ 24	.....	0,6546 g
„ 25	.....	0,4248 g
Durchschnitt	....	0,4452 g

Nach diesen Werten ist die Resorption von Eiweiß aus der Bauchhöhle nach Blutverdünnung größer als unter normalen Verhältnissen. Es soll nicht allzuviel Gewicht auf den Zahlwert dieser Vergrößerung gelegt werden. Denn es ist der Durchschnittswert der zweiten Reihe aus einer größeren Zahl von Versuchen gewonnen worden, als der Durchschnittswert aus der ersten Reihe. Einzelne Werte in der Reihe nach Blutverdünnung sind kleiner oder nicht viel größer als in der Norm. Es genügt, festgestellt zu haben, daß jedenfalls die Resorptionsgröße größer ist.

Einen weiteren Einblick erhält man, wenn man die Veränderungen der Flüssigkeitsmengen in der Bauchhöhle vergleicht mit der Zu- oder Abnahme des prozentischen Gehaltes an Eiweiß.

Versuchsnummer	Änderungen in der Flüssigkeitsmenge in der Bauchhöhle	Änderungen des Prozentgehaltes an Eiweiß der Bauchhöhlenflüssigkeit
13	— 7.5 ccm	— 0,4459 %
14	— 3 „	+ 0,068 %
15	+ 4 „	— 0,5926 %
16	+ 1 „	— 0,5443 %
17	+ 2 „	— 0,720 %
18	— 1.5 „	— 1,245 %
19	+ 7 „	— 0,9943 %
20	+ 2 „	— 0,145 %
21	— 6 „	— 0,428 %
22	0 „	— 0,482 %
23	— 3 „	— 1,042 %
24	— 12 „	+ 0,202 %
25	— 7 „	— 0,164 %

Die Werte in dieser Tabelle sind ziemlich regellos. Fünfmal hat eine Zunahme der Flüssigkeitsmenge stattgefunden,

siebenmal eine Abnahme und einmal keine Veränderung. Hingegen hat nur zweimal die Eiweißkonzentration der Bauchhöhlenflüssigkeit zugenommen, elfmal abgenommen. Zwischen der Änderung der Flüssigkeitsmengen und der Eiweißkonzentration besteht kein erkennbarer Zusammenhang. Nach dieser Richtung hin sind die Resultate negativ. Sie erhalten ihre Bedeutung erst, wenn man sie vergleicht mit den Ergebnissen anderer Autoren und beurteilt nach den Lehren, welche im Augenblick in bezug auf die Resorption in serösen Höhlen vorgetragen werden. In ihrer Regellosigkeit gleichen meine Daten am meisten denjenigen, welche Orlow unter Heidenhains Leitung gefunden hat. In sieben Versuchen fand Orlow folgende Mengen Blutserum, welche aus der Bauchhöhle innerhalb circa 7 Stunden resorbiert worden waren: 136 ccm, 175 ccm, 30 ccm, 75 ccm, 67 ccm, 79 ccm. Eine bestimmte Ursache für diese erheblichen Unterschiede konnte nicht ermittelt werden. Wenn ich aus meinen Versuchen 23, 24, 25, die gleichfalls mit Blutserum angestellt wurden, die Serumresorption auf 7 Stunden berechne, komme ich durchschnittlich zu einer ähnlichen Zahl für die Serumresorption wie Orlows Werte im Durchschnitt ergeben. Orlow zog aus seinen Versuchen den Schluß, daß die Resorption von in die Bauchhöhle eingeführtem Serum nicht vom Standpunkte der Diffusionstheorie erklärlich sei. Es liegt kein Grund vor, aus meinen analogen Versuchen einen anderen Schluß zu ziehen. Wichtiger als die Übereinstimmung, die eine nur scheinbare sein könnte, mit Orlows Resultaten ist aber die Untersuchung, inwieweit meine Befunde im Einklang stehen mit der Auffassung, daß einfache Osmose und Diffusion die Resorption aus serösen Höhlen bewerkstelligt. Der Vorstellung, welche Roth (W. Roth, Engelmanns Archiv 1899, S. 416) von der Resorption in der Bauchhöhle gegeben hat, haben sich die meisten Bearbeiter dieses Gegenstandes in neueren Werken, z. B. Ellinger, Hamburger, Höber und Overton, angeschlossen. Deshalb knüpfe ich zur Beurteilung meiner Versuchsresultate an diese an.

Roth findet, daß nach Einbringung von reiner Eiweißlösung in das Peritoneum ein Prozeß vor sich geht, der in zwei Phasen verläuft. „I. Phase. Der intraperitonalen Eiweißlösung steht das eiweißärmere, aber an kristalloiden Molekülen

konzentrierte Blutserum gegenüber. Dasselbe entzieht der infundierten Flüssigkeit so lange Wasser und läßt in dieselbe so lange feste Moleküle wandern, bis die Konzentration an den letzteren beiderseits gleich geworden ist, die intraperitoneale Flüssigkeit also isotonisch wurde. II. Phase. Der intraperitonealen Flüssigkeit steht das in der gesamten molekulären Konzentration gleichwertige, dagegen eiweißärmere Blutserum gegenüber. Aus demselben muß solange Wasser in die Intraperitonealflüssigkeit strömen, bis dieselbe nicht mehr Eiweiß in der Volumeneinheit enthält als das Blutserum. Neben dem Wasser muß eine entsprechende Anzahl von festen Molekülen in die Bauchhöhle gelangen, um deren Inhalt isotonisch zu erhalten . . . Dieser Vorgang, nämlich die zweite Phase, ist lediglich identisch mit der Resorption einer isotonischen Salzlösung in das Blut und nur der Strömungsrichtung nach ververschieden. Bei der Resorption von isotonischen Salzlösungen zieht das an Albuminaten reiche Blutserum eine eiweißfreie Flüssigkeit an sich, bei der Resorption von isotonisch gewordenen eiweißreichen Lösungen die eiweißreichere Intraperitonealflüssigkeit das eiweißarme Serum.“ Im Lichte dieser physikalisch-chemischen Erklärung sollen nun die Resultate meiner Experimente geprüft werden. Die gleichen Verhältnisse wie in Roths Experimenten liegen in meinen Versuchen 23, 24 und 25 vor, nur daß der Unterschied zugunsten des Eiweißgehalts des Serums in der Peritonealhöhle herbeigeführt wurde durch Blutverdünnung. So beträgt im Versuch 24 der Eiweißgehalt des Blutserums nach der Verdünnung 4,620 %, der Eiweißgehalt des in der Peritonealhöhle eingeführten Serums 5,814 %, im Versuch 25 sind die entsprechenden Werte 5,864 % und 4,972 %. Es wäre also entweder sofort oder nach wenigen Augenblicken die These II nach Roth zu erwarten. Sie tritt aber nicht ein, sondern in Versuch 23, 24 und 25 (siehe Übersichtstabelle) wurde stets eine Verminderung der Menge von Intraperitonealflüssigkeit beobachtet, oder ein Wasserstrom von der Peritonealhöhle zum Blut. Einmal, im Versuch 24, ist der Flüssigkeitsverlust so groß, daß eine geringe Konzentrierung an Eiweiß in der Intraperitonealflüssigkeit eintritt. Da die letztere aber durchaus nicht entspricht der Größe des Flüssigkeitsverlustes, ist es tatsächlich zu der nicht unerheblichen Ei-

weißresorption von 0,6546 g gekommen. Die Verminderung der Eiweißkonzentration in Versuch 23 und 25 rührt gleichfalls nicht her von der von Roth angegebenen Ursache, sondern von einer neben dem Flüssigkeitsverlust stattgefundenen Eiweißresorption. Genau die analogen Betrachtungen gelten für die übrigen Versuche 13—22 mit Milchresorption. Um nicht durch Wiederholungen weitläufig zu werden, unterlasse ich ein näheres Eingehen auf dieselben. Nur ein Punkt bedarf noch der besonderen Besprechung.

In den Milchresorptionsversuchen ist ausnahmslos die Konzentration von Eiweiß in der Bauchhöhle kleiner als im Blutserum, in den Normalversuchen ist die Differenz größer als in den Versuchen mit experimenteller Blutverdünnung. Deshalb müßte nach der physikalisch-chemischen Erklärung aus osmotischen und Diffussionsvorgängen ein Wasserstrom aus der Bauchhöhle in das Blut stattfinden, nach dem die Isotonie hergestellt worden ist, welche in meinen Versuchen entweder von Anfang an oder nach sehr kurzer Zeit, wie wir wissen, bestand. Die Verminderung des Unterschiedes müßte nun deutlich einen verminderten Wasserstrom aus der Bauchhöhle in das Blut und demzufolge ein geringeres Ansteigen der Eiweißkonzentration nach sich ziehen. Die Versuchsdaten, auf die ich verweise, schließen die Möglichkeit aus, diesen Überlegungen aus meinen Versuchen eine tatsächliche Unterlage zu geben. Die Haupttatsache, die sich in den Versuchen mit Blutverdünnung ergeben hat, ist die größere Eiweißresorption nach derselben. Diese Tatsache läßt sich auf dem Wege, den die von Roth angestellten Argumentationen weisen, befriedigend nicht erklären.

Nun ist daran zu denken, ob nicht in meinen Versuchen Bedingungen eingetreten sind, welche verhindern, daß die Vorgänge nach dem von Roth u. a. angegebenen Schema verlaufen. Eine Bedingung, die in meinen Versuchen anders gewesen sein wird, als in denjenigen von Roth, ist der Blutdruck. Denn derselbe ist nach dem Blutentzug und der Blutverdünnung subnormal, während er in Roths u. a. Versuchen wohl normal gewesen sein wird. (Angaben hierüber fehlen meist.) Der verminderte Blutdruck könnte einen vermehrten Flüssigkeitsstrom in die Blutgefäße zur Folge haben; wenn das der Fall

wäre und dies sich auch auf die Flüssigkeit in der Bauchhöhle erstrecken würde, müßte sich dieser Faktor in einer gegenüber den Normalversuchen gesteigerten Eiweißkonzentration der Peritonealflüssigkeit geltend machen. Dieser Fall ist, wie wir gesehen haben, sofort auszuschließen. Ein weiteres mechanisches Moment, welches der verminderte Blutdruck herbeiführen kann, ist verminderte Blutstromgeschwindigkeit. Die letztere Veränderung würde die Bedingungen für den Diffusionsaustausch ungünstiger gestalten. Ein irgendwie merklicher Einfluß hiervon in meinen Versuchen kann nicht erkannt werden, und er hat jedenfalls nicht dazu beigetragen, die Vorgänge in der Peritonealhöhle so zu gestalten, daß die Abweichungen gegenüber den Postulaten von Roth hieraus resultierten.

Zusammenfassend ziehe ich daher aus meinen Versuchen den Schluß, daß die Eiweißresorption aus der Bauchhöhle nicht erschöpfend durch die Grundsätze erklärt werde, welche Roth als maßgebend hierfür aufgestellt hat, und denen sich eine Reihe von Autoren angeschlossen haben. Es ist bekannt, daß die Vorstellungen, welche Roth, Starling nnd Hamburger über die Eiweißresorption in serösen Höhlen entwickelt haben, auch auf anderen Gebieten, so in der Lehre von der Lymphbildung und der Lehre von der Permeabilität der Gefäße, eine große Rolle spielen, indem sie gerade dort, wo die Erfahrungen in diesen betreffenden Gebieten selbst eine Lücke lassen, als notwendige Ergänzungen herangezogen werden. Erst mit ihrer Hilfe ist eine einheitliche Erklärung sämtlicher Austauschvorgänge auf dem Boden der bis jetzt entwickelten physikalisch-chemischen Theorien möglich geworden. Es erscheint mir daher von Wichtigkeit, daß durch die hier berichteten Experimente gezeigt werden konnte, wie unsicher ein notwendiger Eckstein im Lehrgebäude der bisherigen osmotischen Theorien über die Austauschvorgänge im Organismus sind. Denn sowie man diesen Teil abzulehnen genötigt ist, fällt sehr vieles andere mit oder wird doch sehr zweifelhaft.

Sobald man zur Überzeugung kommt, daß die Resorption in serösen Höhlen nicht hinreichend erklärt werden kann durch osmotische und Diffusionsvorgänge, die ihre Ursachen haben in Unterschieden der Flüssigkeit zu beiden Seiten der trennenden Wände, wird man zuvörderst auf den Standpunkt gelangen, den

Heidenhain annahm, und wird physiologische Vorgänge in den Zellen der serösen Höhlen postulieren. Ein physiologischer Vorgang kann nun sehr wohl angenommen werden zur Erklärung der oben gezeigten Tatsache, daß durchschnittlich die Eiweißresorption aus der Bauchhöhle größer ist, nach dem eine Blutverdünnung stattgefunden hat. Denn diese Blutverdünnung kann einen Regulationsvorgang geweckt haben, der zur Wiederherstellung der normalen Eiweißkonzentration dient. Bei der Annahme solcher physiologischer Prozesse braucht man nicht auf die Mitwirkung physikalisch-chemischer Prozesse zu verzichten, wenn man nur ihren Sitz an den richtigen Ort verlegt. Folgende Hypothese würde zur Erklärung dienen können. Wegen der Eiweißverarmung des Blutes und unterstützt durch die Herabsetzung des Blutdruckes kommt es zu einem Einströmen von Eiweiß durch die hierfür permeablen Blutgefäße. Dieses Einströmen beruht nicht auf einfacher Diffusion, wie es immerhin noch stattfindet von Orten niederer zu höherer Eiweißkonzentration, sondern zunächst auf einer Störung des physikalisch-chemischen Gleichgewichts in der Wandzelle der Gefäße. Diese Störung hat eine Abgabe an das Blut und einen Zustrom aus der Gewebsflüssigkeit zur Folge. Im Anschluß hieran macht sich eine Störung des Gleichgewichtes zwischen der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit und derjenigen der das betreffende Gewebe aufbauenden Zellen geltend. Im Falle der serösen Höhlen wäre das letzte Glied in der Kette die Störung der Zusammensetzung der Endothelzellen der Serosa. Diese Veränderung in der die serösen Höhlen auskleidenden Zellen wäre das auslösende Moment, um eine gegenüber der Norm veränderte Permeabilität der Zellen seröser Höhlen vermittelst eines in denselben stattfindenden Vorgangs hervorzurufen. Die hier entwickelte Hypothese, deren wesentlichster Punkt darin besteht, daß zu jedem Austauschvorgang zwischen Körperflüssigkeiten ein Geschehen in den Zellen gesucht wird, ist weiterer experimenteller Prüfung zugänglich und bedürftig.

Die Regellosigkeit, welche sowohl in meinen Versuchen, wie auch in den Versuchen anderer Autoren über Eiweißresorption aus serösen Höhlen gefunden wird (ich habe oben die Zahlen Orlows zitiert, auch in Roths Zahlen finden sich große und nicht erklärte Unterschiede), erklärt sich wohl aus

verschiedenen Ursachen; es kommen in Betracht die Geringfügigkeit der Eiweißresorption, die Narkose und der Umstand, daß bei Untersuchungen der Resorption aus serösen Höhlen ein Gemisch eines teils rein physikalischen und teils physiologischen Vorgangs an komplexen Membranen untersucht wird.

Schließlich möchte ich noch die Beobachtungen besprechen, welche über den Ausgleich des Kochsalzgehaltes zwischen Intraperitonealflüssigkeit und Blutplasma unter normalen Bedingungen und nach Blutverdünnung und Kochsalzverarmung durch intravenöse Injektion isotonischer Zuckerlösung gemacht wurden. Alle Beobachter stimmen darin überein, daß nach Einführung einer kochsalzarmen Flüssigkeit in seröse Höhlen ein Ausgleich stattfindet, der nach den Diffusionsgesetzen verläuft. Bemerkenswerte Ausnahmen hiervon hat nur Orlow beobachtet, und trotz des dagegen von Overton erhobenen Widerspruches verdienen sie noch alle Beachtung.

Im Normalversuch (Versuch 15) hob sich die Kochsalzkonzentration der eingeführten Milch von 0,186% auf 0,500%, während die Kochsalzkonzentration des Blutserums zu Ende des Versuchs 0,532% zeigte; es hatte also ein fast vollständiger Ausgleich stattgefunden. Im Versuch 20 mit Blutentzug und Verdünnung durch isotonische Zuckerlösung betrug zwar der Kochsalzgehalt des Blutserums am Ende des Versuchs 0,540% der Kochsalzkonzentration der Intraperitonealflüssigkeit, hob sich aber nur von 0,206% bis auf 0,358%. Dem 2250 g schweren Kaninchen waren 52 ccm Blut entzogen und 60 ccm Zuckerlösung injiziert worden. Der Blutdruck hielt sich auf einem Werte zwischen 108 und 110 mm Hg. In Versuch 21 gelang es schließlich die Kochsalzkonzentration des Blutserums auf 0,474% herunterzubringen, diejenige der Intraperitonealflüssigkeit hob sich von 0,206% auf 0,314%. Im Versuch 22 betrugen die entsprechenden Werte 0,500% und 0,104% auf 0,360%. Daß der Eingriff als solcher nicht den Unterschied bedingt, geht aus Versuch 19 hervor, wo der Ersatz durch isotonische Kochsalzlösung geschah. Hier stieg der NaCl-Gehalt der Intraperitonealflüssigkeit von 0,180% auf 0,454%.

Es kann nicht behauptet werden, daß der verminderte Austritt von Kochsalz in die Bauchhöhlenflüssigkeit herrühre von der Konzentrationsverminderung des Blutes; denn dieselbe

ist nicht sehr erheblich, und die quantitativen Verhältnisse sprechen dagegen, daß dieser Faktor, selbst wenn er beteiligt sein sollte, irgendwie in das Gewicht fällt. Vielmehr scheinen die Tatsachen dafür zu sprechen, daß ein physiologisches Moment eine Rolle spiele. Aus dem Umstande, daß in zahlreichen Experimenten über Austauschvorgänge zwischen zwei durch Zellwände getrennte Körperflüssigkeiten die Regelung gerade der Kochsalzkonzentration nach einfachen physikalischen Regeln der Diffusionslehre ohne Mitberücksichtigung der Wand zu verlaufen scheint, hat zur Verallgemeinerung geführt, daß überall der Austritt, beziehentlich der Eintritt von Kochsalz ein Prozeß sei, in dem Eigenschaften und Vorgänge der Zellen vernachlässigt werden können. Nun hat aber das Kochsalz eine besondere Stellung im Organismus und dementsprechend findet sich auch, daß die Zellen Eigenschaften besitzen, welche dieser Stellung und der Erhaltung derselben angepaßt sind. Das physiologische Verhalten des Kochsalzes, d. h. die Regelung des Kochsalzgehaltes der Körperflüssigkeiten durch Prozesse in den Zellen, wird zum Teil dadurch verdeckt, daß die quantitativen Verhältnisse des Kochsalzes im Organismus nicht immer ein Eingreifen eines physiologischen Vorganges benötigen, zum Teil dadurch, daß eine Interferenz zwischen einfachen Diffusions- und komplizierten Zellvorgängen stattfindet. Eine genauere Prüfung vermag aber gelegentlich den Anteil der Zellvorgänge an der Ausscheidung und Resorption des Kochsalzes zu offenbaren. Bei einigen Drüsen ist der Zellfaktor ziemlich allgemein anerkannt, bei anderen wiederum nicht. Ein praktisch wichtiges Beispiel letzterer Art ist die Niere. Es besteht große Neigung, die Ausscheidung von Kochsalz durch die Niere durch einfache Filtration vor sich gehend aufzufassen. Demgegenüber habe ich in Untersuchungen mit Tropp, Michaud und Waldstein Beweise dafür bringen können, daß die Nierenzellen bei der Kochsalzausscheidung beteiligt sind. In ganz ähnlicher Weise möchte ich die oben beschriebenen Tatsachen als Ausdruck dafür deuten, daß bei einer künstlichen Kochsalzverarmung des Blutes Regulationsvorgänge in den umgebenden Zellen und Geweben geweckt oder gesteigert werden. Diese Regulationsvorgänge bewirken u. a., daß der rein physikalische Ausgleichsvorgang zwischen Blutplasma und

Intraperitonealflüssigkeit gehemmt wird und nicht in ganzer Größe zur Geltung kommt. Der Regulationsmechanismus ist ein so feiner, daß sein Walten erkannt werden kann, obwohl die Kochsalzkonzentration des Blutplasmas wenig oder keinen Unterschied gegen die Norm zeigt. Man wird keine übertriebene Anforderungen stellen dürfen angesichts der Tatsache, daß der Regulationsmechanismus im ganzen Körper in Tätigkeit ist und nicht bloß in der Bauchhöhle, wo er, weil es sich um einen erzwungenen, also nicht rein physiologischen Vorgang handelt, überdies mit physikalischen Prozessen interferiert. Auf Grund einer ganz anderen Versuchsanordnung komme ich zu dem gleichen Schluß wie Heidenhain, der sich dahin aussprach, „daß das Bauchfell nicht bloß eine passive Membran darstellt, durch welche Lösungen einfach diffundierten, wie durch jede andere Membran außerhalb des lebenden Organismus, sondern daß es aktiven Anteil nimmt, derart, daß durch denselben die physikalische Diffusion kompliziert wird.“

Teil III.

Die Permeabilität der Gefäßwände.

Einleitende Betrachtungen und Gesichtspunkte der Untersuchung.

Die Permeabilität der Gefäße ist die grundlegende Erscheinung, welche bei allen Vorgängen stofflichen Austausches im Organismus der Metazoen beteiligt ist. Ich habe schon in früheren Teilen dieser Arbeit darauf hingewiesen, daß zu einem erschöpfenden Studium und klaren Einblick in die Vorgänge der Drüsenabsonderung, der Lymphbildung, der Resorption aus serösen Höhlen, sowie bei allen Transsudationsprozessen im weitesten Sinne des Wortes überhaupt die Permeabilität der Gefäße unerläßliche Vorbedingung ist. Die Erkenntnis dieser Notwendigkeit tritt sehr vielfach in den einschlägigen Forschungen zutage, denn in der Lehre von den obengenannten Vorgängen spielt das Problem der Gefäßpermeabilität eine sehr große Rolle. Manche Frage wäre abgeklärter, wenn unser Wissen von der Permeabilität der Gefäße ein experimentell gesicherteres wäre. Der Mangel an hinreichend zahlreichen,

positiven Kenntnissen von der Gefäßpermeabilität rührt wesentlich her von eigentümlichen Schwierigkeiten, mit denen die Untersuchung dieses Gegenstandes behaftet ist. Eine nähere Erörterung der Art und Weise, wie überhaupt Untersuchungen über die Permeabilität der Gefäße angestellt werden, wird zugleich mit den Schwierigkeiten die in Betracht kommenden Problemstellungen kennen lernen lassen.

Die erste Frage, die aufgeworfen werden muß, ist die, woran und an welchem Orte die Permeabilität der Gefäße untersucht werden soll. Es stellt sich nun die auffallende Tatsache heraus, daß die Beantwortung dieser Frage zumeist auf einem indirekten Wege versucht wurde. Ein Weg, der eingeschlagen worden ist, war die Untersuchung der Lymphbildung. Man fing die aus größeren Lymphstämmen ausströmende Lymphe auf und schloß aus der Zusammensetzung der Lymphe auf die Permeabilität der Gefäße. Dieser Weg kann aber sehr leicht zu großen Irrtümern Veranlassung geben, weil eine Reihe von Voraussetzungen, welche man hierbei macht, teils irrig, teils unsicher sind. Ich habe schon in meinen früheren Untersuchungen über die Eigenschaften und Entstehung der Lymphe mehrfach Kritik an diesen Voraussetzungen geübt und komme daher nur, weil es der Zusammenhang erfordert, auf eine kritische Besprechung zurück. Wenn die Lymphe wirklich nur eine unmittelbar aus den Gefäßen stammende Flüssigkeit wäre, läge die Sache allerdings sehr einfach. Schon viel komplizierter wäre die Frage, wenn die Lymphe eine zwar allein aus dem Blute stammende Gewebsflüssigkeit darstellt, diese Gewebsflüssigkeit aber, welche abfließt, erstens nur teilweise abfließt, zweitens zu einer ganz anderen Zeit abfließt als sie gebildet wird, drittens wenn der Abfluß der Gewebsflüssigkeit in die Lymphbahnen nicht auf offenen Bahnen stattfindet, sondern die Lymphbahnen von den Gewebsspalten durch eine eigene Membran getrennt wären. Der erstgenannte Punkt trifft tatsächlich zu, denn teils wird die Gewebsflüssigkeit an die Gewebe, teils wird sie an die Blutbahn zurück abgegeben. Der zweitgenannte Punkt kann in Betracht kommen, wird aber, namentlich im Vergleich zu den beiden anderen Punkten, häufig überschätzt. Der dritte Punkt ist hingegen wiederum sehr schwerwiegender Natur. Denn sowie die Gewebsspalten gegen

die Lymphbahnen nicht offen sind, verquickt sich das zu untersuchende Problem der Gefäßwanddurchlässigkeit mit demjenigen der Permeabilität einer zweiten Membran. Noch viel komplizierter wird die Sachlage dadurch, daß die in den Lymphgefäßen abfließende Flüssigkeit, selbst wenn sie wirklich nur aus dem Blute abstammen sollte, doch in ihrem Quellgebiete außerdem Stoffe erhält, die aus den Zellen der Organe kommen, und ferner dadurch, daß, wie zuerst von Heidenhain einwandfrei nachgewiesen worden ist, die Zellen selbst die Lymphe an ihrem Ursprungsort mit Flüssigkeit speisen. Schließlich ist auf dem langen Weg von dem Quellgebiet der Lymphe bis zu den Orten, wo der Experimentator sie auffängt, reichlich Gelegenheit zu Austauschprozessen mit den angrenzenden, durchströmten Geweben gegeben. Alles, was bis jetzt aufgezählt wurde, macht es klar, daß die Untersuchung der Lymphe eine nur mit größter Vorsicht zu benutzende Methode sein kann, um etwas über die Permeabilität der Gefäße zu erfahren. Es soll nicht geleugnet werden, daß man Experimente so anordnen kann, daß tatsächlich aus der Zusammensetzung der Lymphe ein Rückschluß gezogen werden kann auf die Permeabilität der Gefäße, aber selbst dann wird nur das qualitative, aber nicht das quantitative sicher sein. Im ganzen wird man sagen müssen, daß die Untersuchung der Lymphbildung als Mittel für die Erforschung der Permeabilität der Gefäße ein Notbehelf ist und bleiben wird, bis man das, was auf direktem Wege ermittelt werden sollte, erforscht hat.

Eine andere Methode, die Permeabilität der Gefäße festzustellen, besteht in der Untersuchung der Resorption aus serösen Höhlen. Diese Methode ist wiederum eine indirekte, ist aber eine besonders beliebte, um die Permeabilität der Gefäße zu studieren. Es ist in dieser Hinsicht bezeichnend, daß die im vorausgehenden II. Teil oft zitierte Arbeit von Roth über die Resorption in der Bauchhöhle direkt den Titel trägt: Über die Permeabilität der Capillarwand. Es muß aber nachdrücklich darauf hingewiesen werden, daß bei Resorptionsversuchen an serösen Höhlen eben nicht bloß die Durchlässigkeit der Capillarwände in Frage kommt, sondern auch die anderen konstituierenden Gewebsbestandteile am Prozeß beteiligt sind. Eine Analyse jedes einzelnen Faktors ist bisher noch nicht möglich

gewesen, und deshalb können die mit dieser Methode gewonnenen Resultate nur in beschränkter Weise gerade ausschließlich auf die Capillarwände verwertet werden.

Die naturgemäßeste Methode für das vorliegende Problem wäre offenbar die direkte, nämlich die Untersuchung, welche Veränderung die Blutzusammensetzung erleidet, wenn das Blut durch ein gewisses Capillargebiet strömt. Es ist aber bemerkenswert, daß in der neueren Literatur — ich sehe von der älteren Literatur an dieser Stelle ab — die Arbeiten sehr spärlich sind, welche sich der direkten Methode bedienen. Ich werde gleich nachher auf diese Arbeiten zu sprechen kommen. Der Grund hierfür liegt offenbar in dem Umstande, daß diese direkte Methode mit Schwierigkeiten zu kämpfen hat, denen die indirekten Methoden nicht ausgesetzt sind. Einmal ist es nicht ganz leicht, ein bestimmt abgegrenztes Capillargebiet isoliert der Untersuchung zu unterwerfen. Sowie aber das zur Untersuchung gewonnene Blut aus einem größeren Gebiete stammt, kann die etwa in einem Teile desselben gesetzte Veränderung in der Zusammensetzung an einem anderen Orte kompensiert werden. Des weiteren ist der Blutentzug selbst kein gleichgültiger Eingriff für den zu untersuchenden Vorgang der Gefäßpermeabilität. Eine Reihe von chemischen Methoden zur Untersuchung des Blutes erfordern Blutquantitäten, deren Verlust namentlich bei kleineren Tieren nicht gleichgültig ist, sondern durch bekannte Regulationsvorgänge zu einer Veränderung der Blutzusammensetzung führt. Da man mehrfach im Verlaufe eines Versuches Blutentziehungen machen muß, häufen sich allmählich die Veranlassungen zu Blutveränderungen. Aus den genannten Gründen ist gerade die einfache Blutentziehung ein recht brauchbares Mittel, um gewisse Erfahrungen über die Permeabilität der Gefäße zu gewinnen. Es bedarf keiner näheren Ausführung, daß Injektionen in das Blut, welche bei verschiedenen Versuchsverfahren nötig werden, ihr großes Bedenken haben. Schließlich sind die Methoden selbst der Untersuchung von Veränderungen der Blutzusammensetzung nicht der Art, daß sie in jeder Beziehung für solche Veränderungen, wie bei der Untersuchung der Gefäßpermeabilität in Betracht kommen können, zuverlässig wären. Blutkörperchenzählung und Hämoglobinbestimmungen sind zahlreichen Fehlerquellen unterworfen.

Auf einzelne quantitativ absolut sichere chemische Methoden muß, wie gesagt, oft verzichtet werden, weil die nötigen Mengen nicht zur Verfügung stehen. Die physikalisch-chemischen Methoden in der Biologie sind erst neueren Datums. Sie bedürfen nur kleiner Mengen, sind meist sehr exakt, aber bei der Anwendung auf die Körperflüssigkeiten können sich nicht unbedenkliche Fehlerquellen einschleichen. Ich werde später versuchen zu zeigen, daß aber eine passende Kombination von physiologischen und physikalisch-chemischen, beziehentlich chemischen Methoden sehr genaue Aufschlüsse über die Permeabilität der Gefäße geben kann.

Die nächste Frage, welche uns in der Lehre von der Permeabilität der Gefäße interessiert, diejenige, welche uns aus theoretischen und praktischen Gründen die wichtigste von allen erscheint, ist die nach den Faktoren, von denen die Permeabilität der Gefäße abhängt. Es leuchtet ein, daß die Beantwortung dieser Frage dadurch sehr erschwert sein muß, daß, wie soeben gezeigt wurde, weder über den Ort, wo diese Frage angepackt werden muß, Übereinstimmung herrscht, noch die Methodik allen an sie zu stellenden Anforderungen gewachsen ist. Dies muß bei der nachfolgenden Erörterung im Auge behalten werden.

Die Faktoren, welche thoretich die Permeabilität der Gefäße beherrschen können, d. h. welche veranlassen können, daß ein stofflicher Austausch durch die Gefäßwände stattfindet, sind folgende: der Blutdruck, der zur Filtration durch die Gefäße führt, Osmose und Diffusion infolge von Unterschieden in der Zusammensetzung der Flüssigkeiten zu beiden Seiten der Capillarwand, und schließlich nicht näher analysierte, spezifisch physiologische, in letzter Linie physikalisch-chemische Vorgänge in den Capillarendothelien. Die zuletztgenannte Anschauung ist die von R. Heidenhain in seiner berühmten Arbeit über die Lymphbildung (R. Heidenhain, Pflügers Arch. 49, 209, 1891) aufgestellte und näher begründete Sekretionshypothese, der zufolge die Capillarendothelien in jedem Organe, gereizt durch die Stoffwechselprodukte, die für jedes Organ qualitativ und quantitativ nötigen Stoffe absondern, in ähnlicher Weise wie die spezifischen Drüsenzellen sezernieren. Diese Hypothese, welche vielen Anklang und viel Anfeindung

gefunden hat, soll, insofern sie entstanden ist aus Untersuchung mit Hilfe einer indirekten Mothode, nämlich der Untersuchung der Lymphe, aus obenerwähnten Gründen, nicht Gegenstand der Erörterung in vorliegender Arbeit sein, welche sich nur beschäftigen soll mit der direkt an den Gefäßen zu untersuchenden Permeabilität. Eine solche direkte Untersuchung der etwaigen sekretorischen Fähigkeit des Capillarendothels, welche unten gegeben werden soll, steht bisher aus. Daß der Blutdruck den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben durch seine Schwankungen beeinflussen soll, gehört zum eisernen Bestand der physiologischen Lehren. Seit durch die klassischen Arbeiten von Carl Ludwig der Blutdruck als ein wichtiger Faktor der Untersuchung installiert worden ist, treffen wir die Filtration als diejenige Kraft, welche an vielen Orten das Geschehen im Organismus bewirken soll. Allerdings fehlt es nicht an Stimmen, welche der Filtration im Organismus jede oder fast jede Bedeutung absprechen. Wiederum will ich mich nur auf die Diskussion der etwaigen Rolle der Filtration, soweit sie direkt an den Gefäßen studiert worden ist, beschränken. Wer die neueren Darstellungen in den größeren Handbüchern, z. B. denjenigen von Nagel (Overtons Aufsatz) und von Koranyi und Richter (Hœbers Aufsatz) durchmustert, wird auf einen sehr überraschenden Kontrast stoßen; die Bedeutung des Druckes, der Filtration durch die Gefäßwände wird als feststehend betrachtet und sehr hoch bewertet; das Beweismaterial aber, insoweit es ein solches ist, wo ohne wesentliche Veränderung der Zusammensetzung des Blutes ausschließlich die infolge Drucksteigerung eintretende Veränderung des Blutes, wenn es vom arteriellen zum venösen wird, untersucht wurde, schrumpft streng genommen auf zwei Arbeiten zusammen, nämlich die Arbeit von Heß (O. Heß, Arch. f. klin. Med. 79, 128, 1903) und von Erb (W. Erb jun. Arch. f. klin. Med. 88, 36, 1906). Allenfalls kann hierzu noch die Arbeit von Magnus gezählt werden (R. Magnus, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 45, 210, 1901), die andererseits wiederum nicht auf gleiche Stufe mit den ebengenannten Arbeiten zu stellen ist, weil es sich in derselben um den Flüssigkeitsübertritt aus den Gefäßen nach Transfusion größerer Mengen Blutes in dieselben handelt. Die Kritik wird sich also auf die Arbeiten von Heß und Erb einzuschränken haben. Obwohl auch ohne experimentelle Be-

gründung es sehr naheliegend und auch einleuchtend ist, daß die Filtration bei dem Flüssigkeitsaustausch durch die Gefäßwände eine Rolle spielen könne, gibt es andererseits auch prinzipielle Bedenken, welche Zweifel daran erwecken können, ob Filtration wirklich unter rein physiologischen Bedingungen in Betracht komme. Als eines dieser wesentlichen Bedenken möchte ich folgendes hervorheben. Im Organismus kommen tatsächlich Druckschwankungen unter verschiedenen Bedingungen vor, aber diese Druckschwankungen sind durchaus nicht immer ausschließlich dort lokalisiert, wo die Druckschwankung und ihre Folgen hinsichtlich des Flüssigkeitsaustausches im Dienste einer Funktion stehen würden. Es erscheint mir nun nicht im Einklang von unserer sonstigen Auffassung biologischer Mechanismen zu sein, daß ein und derselbe Vorgang einmal von weittragender funktioneller Bedeutung und das andere Mal gänzlich nebensächlich sein soll. Aber diese wie auch andere, öfters geäußerte prinzipielle Bedenken müssen zurückstehen vor beglaubigten experimentellen Tatsachen. Sowohl in der Arbeit von Heß, wie in derjenigen von Erb wird nun der Nachweis geliefert, daß Drucksteigerung infolge Adrenalininjektion einen vermehrten Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen bewirke. In de Arbeit von Heß, die zeitlich früher ist, wurden die Veränderungen in der Blutzusammensetzung mit Hilfe von Blutkörperchenzählung und Hämoglobinbestimmung geprüft, in derjenigen von Erb durch Bestimmung des festen Rückstandes des Gesamtblutes. Der Stickstoff- und Kochsalzgehalt des Plasmas zeigte nur geringe Schwankungen ohne Regelmäßigkeit; der negative Befund hinsichtlich des Stickstoffs soll besonders hervorgehoben werden, weil ich hierauf auf Grund meiner positiven Ergebnisse zurückzukommen habe. Heß findet nun, daß bei Drucksteigerungen in den Venen eine größere Zahl roter Blutkörper und mehr Hämoglobin nachweisbar ist als in den Venen bei Normaldruck und wie in den Arterien. In den Arterien konnte er keine Veränderung nachweisen, und er stellte daher die Hypothese auf, daß vorwiegend in der Lunge die durch erhebliche, plötzliche Blutdruckschwankungen bedingten Konzentrationsveränderungen ausgeglichen würden. Diese Hypothese mußte aber zurückgezogen werden, nachdem Erb, welcher in dem gleichen Laboratorium wie Heß arbeitete, zeigen konnte, daß

bei großen Drucksteigerungen sowohl in den Arterien wie in den Venen eine Zunahme der Trockensubstanz nachweisbar ist, wenn gleichzeitig aus beiden Gefäßen Blut entnommen wird. Erbs Werte geben jedenfalls den Sachverhalt vollständig richtig wieder; um so deutlicher tritt aber dasjenige hervor, worauf ich soeben hingewiesen habe, nämlich daß der Vorgang, so wie ihn Heß und Erb gefunden haben, nicht ein physiologischer sein kann. Während Heß und Erb sicher gezeigt haben, daß in Begleitung von hoher Drucksteigerung infolge von Adrenalininjektion (einmal Digalen) Konzentrierung des Blutes eintritt, ist der Nachweis, daß bei Blutdrucksenkung eine entsprechende Verdünnung des Blutes vorkommt, weniger einwandfrei geliefert. Erb selbst gibt an, daß in vier Versuchen die Blutkonzentration bei Drucksenkung nicht sinkt. Er führt das auf Besonderheiten des Adrenalins zurück. Aber auch aus seinem einzigen Digalenversuch, den er selbst mit anführt als Beispiel für Zusammengehen von Blutdrucksenkung und Konzentrationserniedrigung, ist kein Beweis hierfür ableitbar. Denn, wie aus seiner Tabelle (Versuch VI) hervorgeht, ist, um 3^h 50 bei einem Blutdruck von *175* mm Hg die Trockensubstanz des arteriellen und venösen Blutes *19,9*, bzw. *19,9*, um 4^h 30 bei einem Blutdruck von 195 (150 bis 240) *20,7* bzw. *20,8* um 4^h50 bei einem so niedrigen Blutdruck wie 40 bis 60 mm Hg noch *20,2* bzw. *20,0*. In dieser Hinsicht lassen also sogar die Arbeiten von Heß und Erb eine Lücke für den Nachweis der Rückfiltration unter ganz besonderen Bedingungen. Auch nach dieser Richtung hin ist daher die Filtrationshypothese der erneuten Untersuchung wert.

Was nun den dritten Faktor betrifft, den Austausch zwischen Blut und Geweben infolge von Osmose und Diffusion, so besteht darüber wohl eine allgemeine Übereinstimmung bei allen Forschern, daß diese eine große Rolle spielen. Das Beweismaterial hierfür ist ein sehr großes. Die Kontroverse beginnt erst dort, wo es sich darum handelt, festzustellen, welches die Veranlassung ist für ein Intätigkeittreten von Osmose und Diffusion und ob alle Austauscherscheinungen sich zurückführen lassen auf die beiden Vorgänge. Der Gesichtspunkt, welcher bei nachfolgenden Untersuchungen der Permeabilität der Gefäße der leitende sein sollte, war die

Untersuchung möglichst aller in Betracht kommenden Faktoren an einem Orte, und zwar ausschließlich durch Untersuchung der Veränderungen, welche die Zusammensetzung des Blutes erleidet, wenn es durch ein Capillargebiet unter variablen physiologischen Bedingungen fließend zu venösem wird. Es handelt sich also um einen Vergleich des arteriellen Blutes mit dem venösen eines Organes. Der Ausgangspunkt meiner Untersuchungen war die Frage, ob nicht etwa doch eine spezifische Tätigkeit der Endothelien im Sinne Heidenhains nachweisbar wäre. Ich selbst habe diese Frage auf Grund meiner einschlägigen Untersuchungen immer im verneinenden Sinne beantworten müssen. Da die Heidenhainsche Hypothese aber physiologisch sehr viel ansprechendes hat, verlohnt es sich wohl, falls ein neuer Gesichtspunkt sich bietet, dieselbe erneut zu prüfen. Ein solcher, wie mir scheint, neuer Gesichtspunkt ist die Frage, ob nicht die Gefäßnerven einen Einfluß auf die Permeabilität der Gefäße haben. Alle Drüsen besitzen entweder gefäßerweiternde Nerven oder chemische Beeinflussungen (Hormonen von Starling), welche wie Erweiterer wirken. Die Gefäßerweiterung aber ist ein steter Begleiter der Drüsentätigkeit. Es wäre nun denkbar, daß die Gefäßerweiterer, neben der Aufgabe, die Drüse mit mehr Blut zu versorgen, die weitere hätten, die Permeabilität in zweckentsprechender Weise zu verändern. Um diesen Faktor, falls er vorhanden wäre, zu untersuchen, muß er isoliert untersucht werden. Um diese Isolation zu bewerkstelligen, muß in erster Linie die spezifische Tätigkeit der Drüsenzelle ausgeschaltet werden. Daß die gesamte Tätigkeit der Drüse, ohne in ihre einzelnen Komponenten aufgelöst zu sein, die Zusammensetzung des Blutes ändert, ist von vornherein zu erwarten und ist in der für die vorliegende Untersuchung grundlegenden Arbeit von Barcroft (J. Barcroft, Journ. of Physiol. 25, 25, 1900) exakt bewiesen worden. Nun hat aber die durch die Vasodilatoren hervorgerufene Gefäßerweiterung auch Erhöhung des Capillardrucks zur Folge. Deshalb mußte versucht werden zu trennen, was etwa auf Rechnung des gesteigerten Capillardruckes und was auf Rechnung der hypothetischen Wirkung der Gefäßnerven auf die Gefäßpermeabilität käme. Die hierzu anzuwendende Methode mußte

demnach darin bestehen, einmal das aus einem Organ strömende Blut zu untersuchen, wenn der Blutdruck in demselben auf rein mechanischem Wege erhöht worden war, unter Vergleich mit dem arteriellen Zuflußblute, und dann auf gleiche Weise die Zusammensetzung des unter Einfluß der reinen Gefäßerweiterung ohne Organtätigkeit aus dem Organ strömenden Blutes zu prüfen. Findet sich ein passendes Organ und eine hinreichend genaue Methode, um etwaige Veränderungen des Blutes in einem einzigen kleinen Organe und während einer kurzen Zeit zu konstatieren, so ist die Möglichkeit gegeben, den Einfluß des Blutdruckes, der Gefäßerweiterer und der spezifischen Organtätigkeit auf die Permeabilität der Gefäße zu untersuchen. Das Ergebnis schon der Vorversuche war dann ein derartiges, daß zur Hauptaufgabe die Untersuchung des Einflusses der Filtration und der Organtätigkeit auf die Permeabilität wurde.

Beschreibung einer Methode zur Untersuchung der Permeabilität der Capillarwand.

Alle Anforderungen, welche die entwickelte Aufgabe stellt, sind erfüllt bei Benutzung der Speicheldrüse. Es lassen sich beim Hund und bei der Katze unschwer alle Venen, welche in die Jugalaris münden, außer einer kleinen Vene, die aus der Glandula submaxillaris kommt und einem größeren Venenzweige, der zur Einbindung der Ausflußkanüle dient, abbinden, so daß man ausschließlich Blut auffängt, welches nur die Drüse durchströmt hat. Wird die Chorda gereizt, so daß es zur Speichelabsonderung kommt, so hat man eine tätige Drüse, gleichzeitig Gefäßerweiterung und demnach auch gesteigerten Capillardruck. Vergleicht man dann die Zusammensetzung des arteriellen Blutes mit derjenigen des venösen, so erhält man den Einfluß dieser drei Faktoren gemeinschaftlich (vorausgesetzt, daß sie alle drei existieren). Über den gemeinschaftlichen Einfluß dieser drei Faktoren auf die Konzentration des Gesamtblutes liegen, wie gesagt, schon wichtige Angaben von Barcroft vor. Isoliert den Einfluß des auf rein mechanischem Wege erhöhten Blutdruckes zu prüfen, gelingt sehr leicht an der Speicheldrüse, indem man einfach durch hohe Aortenabklemmung den Blutdruck steigert und das aus der

Drüse hervorschießende venöse Blut vergleicht mit dem arteriellen Blute. Schließlich hat man dann durch Atropinisierung, welche die Speichelabsonderung aufhebt, die Gefäßerweiterung jedoch intakt läßt, ein Mittel an der Hand, nach dem man den Einfluß der rein mechanischen Capillardrucksteigerung vorher kennen gelernt hat, ausschließlich die Wirkung der Dilatatoren auf die Gefäßwandpermeabilität zu prüfen.

Nächst der Wahl des Organs ist die Methode der Untersuchung der Änderungen in der Zusammensetzung des Blutes von größter Bedeutung. Zum Teil habe ich mich der bisherigen Methode bedient, welche auch von Barcroft, von Erb und Heß verwandt wurden. Ehe ich auf diese eingehe, will ich die neue Methode, die ich für die entscheidenden Versuche verwandt habe, beschreiben.

Wie schon oben ausgeführt wurde, muß eine zur Untersuchung der Permeabilität der Capillaren brauchbare Methode, bei unseren gebräuchlichen Versuchstieren, einer Reihe von Anforderungen Genüge leisten. Es müssen kleine in kurzer Zeit gewinnbare Mengen hinreichen zur Untersuchung; die Methoden müssen trotzdem genau sein; sie sollten, um genauere Anhaltspunkte zu geben, irgendeinen besonderen Bestandteil des Blutes quantitativ bestimmen und schließlich, da es das Plasma ist, welches die zu den Blutgefäßen austretenden Stoffen abgibt, sollte das Plasma beziehentlich das Serum untersucht werden. Die Blutkörperchenzählung und Haemoglobinbestimmung erfordert zwar nur sehr wenig Blut, sind aber für eventuell feinere Unterschiede nicht hinreichend genau, weil kleine, beim Auffangen oft unbemerkbare Fehler sehr großen Einfluß auf das Endresultat haben, und sie geben nur Aufschluß über die Flüssigkeitsmengen, welche die Blutbahn verlassen haben, aber nicht, ob das Plasma insgesamt oder irgendwelche seiner Bestandteile ausgewandert sind. Genauer ist schon die von Erb benutzte Methode der Trockensubstanzbestimmung, d. h. sie gibt genau die Änderung der Gesamtkonzentration des Blutes an, sagt aber noch weniger aus über etwaige Veränderungen einzelner Bestandteile des Blutes. Außerdem enthält sie eine Fehlerquelle, die unter Umständen nicht vernachlässigt werden darf. Erb sagt bei seiner Beschreibung der

Methode: „Eine Zunahme bei der Blutkörperchenzahl von 6 auf 7 Millionen, wie sie Heß im allgemeinen gefunden hat, mußte eine Steigerung der Trockensubstanz des Gesamtblutes mindestens von 20,7 auf 22,5 $^0/_0$ entsprechen, wie sich aus dem Anteil der Blutkörperchen an derselben berechnen läßt.“ Diese Erwägungen werden aber unzutreffend, falls im entnommenen Blute größere Schwankungen in der Zusammensetzung des Plamas vorkommen. Heß hatte allerdings keine gefunden. Diese Tatsache ist an und für sich sehr auffallend, wenn man daran denkt, was nach der vielfach herrschenden Auffassung aus den Blutgefäßen filtriert. Der negative Befund beruht wohl auf methodischen Gründen. Man müßte eine Methode anwenden, welche den Gehalt des Serums an einem bestimmten Bestandteil auch in sehr kleinen Mengen zu ermitteln gestattete. Chemische Methoden fallen demnach weg. Hingegen besitzen wir eine Methode, deren Einführung zur Untersuchung des Blutserums wir Reiß (Reiß, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 4, 150, 1904 und Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 51, 18, 1904) verdanken, nämlich die Refraktometrie.

Das Pulfrichsche Eintauchrefraktometer mit dem von Reiß angebenen Hilfsprisma gestattet den Brechungskoeffizienten des Blutserums an einem einzigen Tropfen zu bestimmen. Wenn das Serum nicht sehr trüb ist, erhält man stets scharfe Ablesungen der Schattengrenzlinie in dem durch eine Skala in 100 Teile eingeteilten Gesichtsfeld des Apparates. Da der Brechungskoeffizient von der Temperatur abhängt, muß die Temperatur bei jeder Bestimmung genau konstant erhalten werden. Bei der von der Firma Zeiß für das Pulfrichsche Refraktometer gelieferten, sehr handlichen Einrichtung des Temperierbades von Loewe läßt sich die Temperatur leicht konstant auf 17,5° halten. Ich verdanke die Gelegenheit, mit dem Pulfrichschen Eintauchrefraktometer arbeiten zu können, der Güte des Herrn Professor Sahli. (Wegen der speziellen Methodik verweise ich auf die eingehende Beschreibung, welche ich in Tigerstedts Handbuch gegeben habe. (L. Asher, Die Anwendung der physik.-chem. Methoden in der Physiologie, Tigerstedts Handbuch des physiologischen Methodik 1, II, Leipzig 1908. Mit Hilfe einer Tabelle von Reiß kann man die Skalenteile des Eintauchrefraktometers bei 17,5° C

in Eiweißprozente umrechnen. Um mich über die Genauigkeit der Methode selbst zu informieren, habe ich von demselben Serum die Bestimmung des Eiweißgehaltes mit Hilfe der refraktometrischen Tropfenmethode und durch Wägung des Eiweißniederschlages von größeren Mengen gemacht. Der Unterschied zwischen beiden Bestimmungsarten betrug im Mittel nicht mehr als 0,124 %. Die Genauigkeit, mit welcher man aus einem einzigen Tropfen Serum Bestimmungen machen kann, ist also eine sehr große. Es ist nun aber zu untersuchen, ob die Methode auch nach der physiologischen Seite genau ist.

Der Brechungskoeffizient des Serums ist eine additive Eigenschaft aus seinen Bestandteilen; von diesen haben Eiweiß und Kochsalz bei weitem den größten Anteil, aber das Serum enthält 6 bis 8 % Eiweiß und nur etwa über 1 % andere feste Bestandteile. Die Möglichkeit, aus den Angaben des Refraktometers richtige Schlüsse auf den Eiweißgehalt des Serums zu machen, beruht auf der Voraussetzung, daß der prozentische Gehalt an anderen auf das Refraktometer wirkenden Stoffen keine in das Gewicht fallende Veränderungen erleiden. In der Regel kommt hier nur der Kochsalzgehalt in Betracht. Man weiß, daß derselbe im allgemeinen im Blutserum konstant ist. Ferner ist die Annahme zulässig, daß bei Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe die aus- und eintretende Flüssigkeit wohl den gleichen Kochsalzgehalt wie das Plasma haben wird. Aber selbst angenommen, daß die z. B. austretenden Flüssigkeiten nicht hinsichtlich ihrer anorganischen Bestandteile dieselbe Zusammensetzung wie das Plasma haben, so lehrt doch eine Überschlagsrechnung, daß innerhalb einer k u r z e n Zeit etwaige Änderungen der Plasmazusammensetzung in bezug auf Kochsalz unterhalb einem Werte bleiben, der neben dem Eiweiß auf das Refraktometer wirken kann. Der Wert des Eintauchrefraktometers, das nur sehr geringer Mengen bedarf, erhöht sich gerade deshalb aus physiologischen Gründen, weil man nur sehr kurzer Zeit bedarf, um die nötige Blutmenge aufzufangen. Das Refraktometer ist demnach ein ausgezeichnetes Mittel, um die Frage nach der Permeabilität der einzelnen Gefäßbezirke für Eiweiß zu untersuchen. Bei größeren Hunden ist man in der Lage, ohne Störung der Versuchsbedingungen so viel Blut aufzufangen,

daß man im Serum eine Trockensubstanzbestimmung machen kann. Ich habe in Versuchen an Hunden neben der Ermittlung des Eiweißgehaltes mit Hilfe des Refraktometers noch die Bestimmung des Trockenrückstandes des Serums zur Kontrolle gemacht: die Änderungen verliefen stets parallel. Für viele Zwecke gibt demnach bei größeren Tieren die Bestimmung des Trockenrückstandes des Serums vollständig hinreichend Auskunft über die Größe des Flüssigkeitsaustausches.

Es gibt einen Fall, wo die Refraktometrie zur genauen Ermittlung des Eiweißgehaltes des Serums unbrauchbar ist, und zwar dann, wenn der Fettgehalt des Serums groß ist. Es ist leicht, durch einen geeigneten Ernährungszustand der Versuchstiere diesen Fehler auszuschalten.

Die Auffangung des Blutes aus der Arterie, gewöhnlich der Carotis, bedarf keiner Beschreibung. Es ist nur Sorge dafür zu tragen, daß nach jeder Blutentnahme die Kanüle wieder gereinigt wird. Das Auffangen des venösen Blutes macht aber einige Schwierigkeit, weil die Gerinnung in der Vene aufzuheben ist. In einer Reihe von Versuchen an Katzen habe ich das Blut des ganzen Tieres durch Hirudininjektion ungerinnbar gemacht, bei großen Tieren hindert der hohe Preis des Präparates die Anwendung des Hiurdins in dieser Weise. Ich habe aber gefunden, daß zwei Übelstände hierbei zu bekämpfen sind. Bei der Katze hält die Hirudinwirkung nicht lange vor; man muß bei einem längeren Versuch die intravenöse Injektion von Hirudin öfters wiederholen. Sodann habe ich öfters, namentlich bei mehrfachen Injektionen, eine fortdauernde Veränderung in der Zusammensetzung des arteriellen Blutes beobachtet. Insofern man rasch hintereinander oder gleichzeitig das zu vergleichende arterielle und venöse Blut entnimmt, kann dieser Fehler vernachlässigt werden. Ganz rein aber ist, wie ich hervorheben möchte, ein Versuch erst dann, wenn während einer längeren Versuchsperiode außerhalb der Zeiten der Eingriffe die Zusammensetzung des arteriellen Blutes konstant bleibt. Aus diesem Grunde habe ich es vorgezogen, in einer Reihe von Versuchen die in Ludwigs Laboratorium von Sadler, Gaskell und von Frey benutzten Kanülen anzuwenden. Dieselben sind T-förmig. Der T-fortsatz dient zum Ausfließen des Blutes, in das Längsstück der

Kanüle paßt eingeschliffen ein zweites, spitz zulaufendes, bis fast an die im Gefäß sitzende Öffnung reichendes Glasrohr, das mit einem Druckgefäß in Verbindung steht. Nach jedem Ablaufen von Blut wird die Verbindung mit diesem Druckgefäß durch Öffnen einer Schraube hergestellt. Mit einer gerinnungshemmenden Flüssigkeit, meist Oxalat, wird die Kanüle und die Vene bis zur Abklemmung, die dicht an der Kanülenmündung sitzt, ausgespritzt. Durch das eingesetzte Stück ist das Lumen der Kanüle sehr verkleinert, so daß es nur weniger Sekunden bedarf, um bei gutem Blutstrom eine völlige Ausspülung mit unverändertem Blut, wie es aus dem Organ kommt, herbeizuführen. Auf diesen Punkt wurde stets geachtet. Eine Stauung wird durch die Art und Weise, wie der Ausfluß bewerkstelligt wird, beseitigt. Für gewöhnlich fließt das Blut ungehindert aus der Speicheldrüsenvene in die Jugularis vorwärts. Sowie das Blut aber aufgefangen werden soll, wird die Jugularis zugeklemmt und in demselben Augenblick die Klemme von dem Zweige, in dem die Abflußkanüle sitzt, geöffnet, so daß sofort das Blut ausströmen kann. Jede Blutprobe, bei deren Gewinnung Stauung eintritt, muß verworfen werden.

Wenn es sich darum handelt, Blut aufzufangen, dessen Serum untersucht werden soll, wurde das Blut in kleinen 5 ccm-, beziehentlich 3 ccm-Röhrchen aufgefangen. Die wohl zugestöpselten Röhrchen blieben entweder behufs spontanen Absetzens des Serums im Eisschrank oder wurden zentrifugiert. Wenn die ausfließende Blutmenge genau gemessen werden sollte, wurde das Blut in kalibrierten Maßzylindern aufgefangen. Die Bestimmung des Trockenrückstandes geschah, wie das Erb, beschreibt, in vorher gewogenen Wägegläschen. In denselben wurde sofort nach Schluß des Versuches die aufgefangene Blutmenge gewogen. In einzelnen Fällen habe ich Hämoglobinbestimmungen ausgeführt; es wurde dann das Blut in langen, genau kalibrierten Röhrchen aufgefangen. Die Röhrchen endeten unten in einer blasigen Auftreibung, deren Inhalt bekannt war. Die blasige Auftreibung wurde bis zum Anfangsstrich der Teilung der Rohre mit Oxalat gefüllt. Das Blut tropfte in die Oxalatlösung und nach beendigtem Auffangen konnten die mit Glasstopfen geschlossenen Röhren gehörig umgeschüttelt werden.

Für alles übrige die Methodik betreffende sei auf die einzelnen Versuche verwiesen.

Untersuchung des Einflusses der Organtätigkeit, des Druckes und der Vasodilatatoren auf die Permeabilität der Capillaren mit Hilfe der neuen Methode.

Eine Reihe von Vorversuchen hatten mir die von Barcroft gefundene Tatsache, daß die Gesamtkonzentration des Blutes, welches nur ganz kurze Zeit während der durch Chordareizung zur Tätigkeit geweckten Speicheldrüse geflossen war, wesentlich zunimmt, bestätigt. Aus der von Barcroft nachgewiesenen Tatsache ergibt sich ein Flüssigkeitsverlust des Blutes während der Drüsentätigkeit. Auf die weitere wichtige von Barcroft gefundene Tatsache, daß dieser Flüssigkeitsverlust größer ist als die durch den Speichel ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge, komme ich noch zurück. Aber durch diesen Nachweis ist weder etwas über den Mechanismus bestimmt, durch welchen der Flüssigkeitsaustritt zustande kommt, noch etwas über die Zusammensetzung der die Blutgefäße verlassenden Flüssigkeit erkennbar. Aus dem letzteren Grunde schien es mir geraten, an Stelle der Untersuchung des Gesamtblutes diejenige des Serums zu setzen. Der Flüssigkeitsaustritt konnte durch die von mir in der Einleitung zu diesem Teile der Arbeit gesprochenen Faktoren des Capillardrucks, der Osmose mit Diffusion infolge Organtätigkeit und der durch Chordareizung hervorgerufenen sekretorischen Tätigkeit des Capillarendothels veranlaßt sein.

In dem nachfolgenden Versuch Nr. 26 ist zunächst einmal ein Vergleich durchgeführt, zwischen der Wirkung einer rein mechanisch hervorgerufenen Capillardrucksteigerung und der mit Capillardrucksteigerung einhergehenden Organtätigkeit auf den Flüssigkeitsaustausch zwischen Capillaren und Geweben.

Versuch 26.

Hund. 12 kg. Morphium-Äthernarkose.

Kanüle im Ductus Whartonianus. Kanüle in einem Seitenzweige der Ven. jugularis zum Auffangen des Blutes aus der Gland. submaxillaris. Druckaufschreibung in der Carotis der anderen Seite. Kanüle in Art. femoralis. Chorda auf Elektrode.

Nr. 1. $4^h16'$ bis $4^h17'30''$ Chordareizung. Reizstärke 500 (ohne Kern). Blutdruck 107 mm Hg kein Speichelausfluss aus der Kanüle. Ausflußzeit aus der Vene 90 Sekunden.

Nr. 2. $4^h27'35''$ bis $4^h28'30''$ Aortenkompression dicht unter dem Zwerchfell. Blutdruck 126 mm Hg. Ausflußzeit aus der Vene 55 Sekunden.

Nr. 3. $4^h35'27''$ bis $4^h37'27''$ Chordareizung. Reizstärke 700 (ohne Kern). Blutdruck 98 mm Hg. Kein Speichelausfluß. Ausflußzeit aus der Vene 79 Sekunden.

Nr. 4. $4^h43'45''$ bis $4^h46'9''$ Aortenkompression. Blutdruck 142 mm Hg. Ausflußzeit aus der Vene 54 Sekunden.

Nr. 5. $4^h51'$ bis $4^h52'8''$ Chordareizung. Reizstärke 4000 (ohne Kern). Blutdruck 91 mm Hg. Starker Speichelausfluß. Ausflußzeit aus der Vene 48 Sekunden.

Nr. 6. $4^h58'19''$ bis $4^h59'40''$ Aortenkompression. Blutdruck 124 mm Hg. Ausflußzeit aus der Vene 1 Minute.

Nr. 7. $5^h5'55''$ bis $5^h7'$ Chordareizung. Reizstärke 5000 (ohne Kern). Blutdruck 86 mm Hg. Starker Speichelausfluß. Ausflußzeit aus der Vene 45 Sekunden.

Nr. 8. Sofort nach 7 Auffangen von arteriellem Blut. Jedesmal 5 ccm Blut aufgefangen.

Tabelle zu 26.

	Blutdruck	Serum	
		Eiweißgehalt refraktometrisch bestimmt	Trockensubstanz %
Nr. 1. Chordareizung ohne Speichel	107	6,617%	7,93%
Nr. 2. Aortenkompression .	126	6,250%	7,60%
Nr. 3. Chordareizung ohne Speichelfluß . . .	98	6,725%	7,99%
Nr. 4. Aortenkompression .	142	6,768%	7,87%
Nr. 5. Chordareizung starker Speichelfluß . . .	91	7,092%	8,12%
Nr. 6. Aortenkompression .	124	6,725%	—
Nr. 7. Chordareizung starker Speichelfluß . . .	86	7,243%	8,50%
Nr. 8. Arterielles Blut . . .	86	6,984%?	7,92%

Diesem Versuchszwecke wird schon genügt durch eine Vergleichung der Zusammensetzung des venösen Blutes in den beiden Fällen. Die Ergebnisse des Versuches sind in mannigfacher Beziehung entscheidender Natur. Zuvörderst trifft eine Voraussetzung, die vielleicht nach den Angaben von Heß zweifelhaft erscheinen konnte, zu, nämlich die, daß auch im Serum eines nur wenige Sekunden der Veränderungsmöglichkeit ausgesetzten Blutes sich regelmäßig Unterschiede nachweisen lassen. Das bemerkenswerteste Ergebnis ist jedenfalls, daß in den beiden Fällen Nr. 5 und Nr. 7 des Versuches, in denen die Chordareizung einen starken Speichelfluß bewirkte, die Konzentration des Serums an Eiweiß und an Trockensubstanz größer war als nach einer mechanischen Drucksteigerung infolge von Aortenkompression. Daraus ergibt sich unzweifelhaft, daß die während einiger Sekunden in den Organen stattfindenden Stoffwechselprozesse, welche die Organtätigkeit ausmachen, hinreichend osmotische Veränderungen setzen, um einen mit geeigneten analytischen Mitteln nachweisbaren größeren Flüssigkeitsaustritt zu machen, als wenn das Blut allein unter mechainisch erhöhtem Capillardruck das Organ durchströmt. Voraussetzung für die Richtigkeit dieser Folgerung wäre allerdings, daß nicht etwa die Chordareizung unabhängig von der Organtätigkeit die Permeabilität der Capillarwand ändert. Dies soll noch experimentell geprüft werden. Aber schon aus dem vorliegenden Versuche lassen sich einige Anhaltspunkte gewinnen. In Nr. 1 und Nr. 2 führte die Chordareizung nicht zum Speichelfluß, obwohl Gefäßerweiterung, erkennbar an der Schnelligkeit des Ausflusses — nämlich 5 ccm in 90 und 79 Sekunden — erzielt wurde. Der Gehalt an Eiweiß und Trockensubstanz ist in diesen Portionen nicht größer als in denen bei gesteigertem Capillardruck infolge Aortenkompression. Welcher Art die Änderung in der Zusammensetzung des Serums ist, läßt sich aus den vorliegenden Ergebnissen unschwer ermitteln. Es ist sicher, daß eine Flüssigkeit die Blutgefäße verläßt, welche ärmer an Eiweiß ist als das Plasma; denn nur hierdurch erklärt sich das erhebliche Ansteigen des Brechungsindex des Serums, woraus die oben mitgeteilten Eiweißwerte berechnet sind. Das Ansteigen des Gehalts an Trockensubstanz konnte sehr wohl ausschließlich beruhen auf einer Vermehrung des

Eiweiß. Wenn diese Annahme zutreffend ist, besagt sie, daß eine Flüssigkeit die Blutgefäße verlassen habe, welche im wesentlichen gleich Plasma ist und nur durch ihren Eiweißgehalt vom Plasma sich unterscheidet. Wir haben kein Mittel an der Hand, um sicher anzugeben, wie groß der Unterschied im Eiweißgehalt sei; die vollständige oder größere oder auch nur kleinere Eiweißarmut der austretenden Flüssigkeit könnte beruhen auf der schlechten Permeabilität der Capillarwand für Eiweiß oder darauf, daß die besonderen Bedürfnisse der Speicheldrüsentätigkeit nicht diejenige Diffusionsbedingungen geschaffen hätten, welche den Eiweißaustritt begünstigen.

Der vorliegende Versuch enthält auch Anhaltspunkte zur Bewertung des Capillardruckes. Als ich an den Versuch heranging, hielt ich die Voraussetzung für zutreffend, daß gesteigerter Druck einen vermehrten Flüssigkeitsaustritt bewirken könne. Aber die Richtigkeit dieser Voraussetzung wird zweifelhaft, wenn man den Gehalt an Eiweiß und Trockensubstanz des zuletzt aufgefangenen arteriellen Blutes (Nr. 8) vergleicht mit demjenigen des venösen Blutes bei Aortenkompression. In keinem Falle sind die letzteren höher, obwohl der Blutdruck in Nr. 8 nur 86 mm Hg, der in 2, 4 und 6 je 126, 142, 124 mm Hg beträgt. Durch die Höhe des Blutdruckes und das rasche Ausfließen des venösen Blutes erwieß sich wie gesagt die Aortenkompression als ein gutes Mittel zur Steigerung des Capillardrucks in der untersuchten Gegend. Es ist ferner anzuführen, daß bei allen Versuchen das Abfließen des serösen Blutes erst geschah, nachdem der arterielle Blutdruck eine zeitlang auf der Höhe verweilte. Es könnte das Bedenken erhoben werden, daß das arterielle Blut am Ende des Versuches allmählich eine Konzentrierung erlitten habe und deshalb der Vergleich mit den früher gewonnenen venösen Blutsorten nicht richtige Werte liefern. Dieses Bedenken wird einem nachfolgenden Versuche behoben werden. Es scheint demnach sich zu ergeben, daß mechanisch herbeigeführte Blutdruckschwankungen innerhalb der physiologischen Grenzen keinen Flüssigkeitsaustritt aus den Capillaren bewirken.

Der nächste Versuch sollte dazu dienen, mit Hilfe der Atropinvergiftung die Organtätigkeit auszuschalten, den Effekt der Vasodilatatoren aber noch wirkend zu erhalten. Denn

durch Heidenhain wissen wir, daß Atropin die Speichelabsonderung auf Chordareiz aufhebt, die gefäßerweiternde Wirkung der Chordareizung nicht. Zwar haben seitdem einzelne Autoren gefunden, daß die Dilatatoren nach Atropinisierung leichter ermüden und man im Verlaufe eines Versuches größerer Reizstärken bedarf; auf Grund meiner Erfahrungen möchte ich mich der Ansicht dieser Autoren anschließen. Aber Tatsache bleibt doch, daß die volle Chordawirkung auf die Gefäße erzielt wird. Der Atropinversuch gestattet also die Wirkung der Organtätigkeit auf die Permeabilität der Gefäße auszuschalten. Daneben sollte in diesem Versuche noch einmal geprüft werden, welchen Einfluß die mechanische Drucksteigerung auf die Permeabilität hat.

Versuch 27.

Hund 10 kg. Äthermorphiumnarkose.

Präparation wie in Versuch 26.

Nr. 1. $4^h57'5''$ bis $4^h58'15''$ Chordareizung. Blutdruck 154 mm Hg. Starker Speichelfluß. Ausflußzeit aus der Vene 1 Minute: 7,2 ccm. Reizstärke 1000 (ohne Kern).

Nr. 2. $4^h20'20''$ bis $4^h21'30''$ Aortenkompression. Blutdruck 174 mm Hg. Ausflußzeit aus der Vene 1 Minute: 3,7 ccm.

Nr. 2a. 5 ccm arterielles Blut sofort darauf entnommen.

Nr. 3. $4^h27'15''$ bis $4^h28'25''$ Chordareizung. Blutdruck 102 mm Hg. Starker Speichelfluß. Ausflußzeit aus der Vene 1 Minute: 5,7 ccm. Reizstärke 2500 (ohne Kern).

Nr. 4. $4^h35'10''$ bis $4^h37'$ Aortenkompression. Blutdruck 148 mm Hg. Ausfluß aus der Vene $1^1/_2$ Minute.

Nr. 4a. $4^h42'$ 5 ccm arterielles Blut entnommen.

$4^h43'$ Injektion von 1 mg Atropin.

Nr. 5. $4^h46'15''$ bis $4^h43'32''$ Chordareizung. Blutdruck 101 mm Hg. Speichelfluß. Ausflußzeit aus der Vene 1 Minute: 5,7 ccm. Reizstärke 3000 (ohne Kern).

$4^h50'$ noch 1 mg Atropin intravenös.

Nr. 6. $4^h53'20''$ bis $4^h54'33''$ Chordreizung. Blutdruck 100 mm Hg. Kein Speichel. Ausflußzeit aus der Vene 1 Minute: 5,7 ccm.

Nr. 7. $4^h58'5''$ bis $4^h59'40''$ Chordareizung. Blutdruck 100 mm Hg. Ganz schwacher Speichelfluß. Ausflußzeit $1^1/_2$ Minute: 5,6 ccm. Reizstärke 4000 (ohne Kern).

Nr. 7a. 5^h4 5 ccm arterielles Blut entnommen.
Darauf Injektion von 1 mg Atropin.

Nr. 8. $5^h6'45''$ bis $5^h8'25''$ Chordareizung. Blutdruck 102 mm Hg. Ganz schwacher Speichelfluß. Ausflußzeit aus der Vene 1$^1/_2$ Minute: 5,2 ccm. Reizstärke 5000 (ohne Kern).
Darauf noch Injektion von 2 mg Atropin.

Nr. 9. $5^h11'55''$ bis $5^h13'35''$ Chordareizung. Blutdruck 102 mm Hg. Ganz schwacher Speichelfluß. Ausflußzeit 1$^1/_2$ Minute: 9,9 ccm. Reizstärke 6000 (ohne Kern).
Injektion von 2 mg Atropin.

Nr. 10. $5^h15'55''$ bis $5^h17'35''$ Chordareizung. Blutdruck 102 mm Hg. Kein Speichelausfluß. Ausflußzeit 1$^1/_2$ Minute: 8,2 ccm. Reizstärke 6000 (ohne Kern).

Nr. 10a. Entnahme von 5 ccm arteriellem Blut.

Tabelle zu 27.

	Blutdruck	Serum		Bemerkungen
		Eiweißgehalt refraktometrisch bestimmt	Trockensubstanz %	
Nr. 1. Chordareizung starker Speichelfluß .	154	8,494 %	9,83 %	Serum rötlich gefärbt.
Nr. 2. Aortenkompression .	174	6,984 %		
Nr. 2a. Arterielles Blut . .		6,454 %	8,28 %	
Nr. 3. Chordareizung starker Speichelfluß .	102	8,28 %	9,42 %	
Nr. 4. Aortenkompression .	148	6,650 %		Serum rötlich.
Nr. 4a. Arterielles Blut . .		6,650 %	8,50 %	
Nr. 5. Chordareizung schwächerer Speichelfluß	101	7,74 %		
Nr. 6. Chordareizung kein Speichel	100	—	—	
Nr. 7. Chordareizung ganz schwacher Speichelfluß	102	—	—	
Nr. 7a. Arterielles Blut . .		6,552 %	7,78 %	
Nr. 8. Chordareizung ganz schwacher Speichelfluß	102	6,876 %	8,44 %	
Nr. 9. Chordareizung ganz schwacher Speichelfluß		6,650 %	8,07 %	
Nr. 10. Chordareizung kein Speichelfluß . . .	102	6,650 %	7,87 %	
Nr. 10a. Arterielles Blut . .		6,650 %	8,34 %	

Auch das Ergebnis dieses Versuches ist ein ganz unzweideutiges. Die höchste Eiweißkonzentration und Gehalt an Trockensubstanz besitzt das Serum des venösen Blutes, welches aus der lebhaft absondernden Speicheldrüse abfließt. Da in diesem Versuche die Atropinvergiftung eine ganz allmählich eintretende ist, zeigt er sehr deutlich das Abklingen des Einflusses der Organtätigkeit auf die Gefäßpermeabilität. Die Eiweißkonzentration des Serums sinkt allmählich auf diejenige des arteriellen Blutes. Von 8,494 % im Serum vor der Atropinvergiftung mindert sich der Eiweißgehalt schließlich bis auf 6,650 % auf der Höhe der Vergiftung, und es wird somit derselbe Wert erreicht, den das gleichzeitig am Schlusse des Versuches aufgefangene arterielle Blut zeigt. Hierdurch ist der Beweis geliefert, daß die Vasodilatatoren nicht unabhängig von der Organtätigkeit, d. h. von den Stoffwechselveränderungen in der nächsten Nachbarschaft der Gefäße deren Permeabilität verändern können. Diese Tatsache bringt ein neues schwerwiegendes Argument gegen die Hypothese, daß die Capillarwände mit einer Art sekretorischem Vermögen begabt seien. Sie spricht auch sehr dagegen, daß innerhalb der physiologischen Breite verlaufende Schwankungen der mechanischen Verhältnisse der Gefäße einen merklichen Einfluß auf deren Permeabilität haben. Denn die Annahme läßt sich nicht von der Hand weisen, daß die Dilatatoren mechanisch auch auf die Capillaren wirken, die mitgeteilten Zahlen zeigen aber, daß ihr Einfluß ohne Organtätigkeit Null ist. Des ferneren lehrt aber diese Tatsache erneut, daß ein innerhalb physiologischer Grenzen gesteigerter Capillardruck wenigstens die Konzentration des Serums nicht verändern kann, also wohl keine vermehrte Filtration verdünnten Plasmas verursacht. Es läßt sich aus den oben angegebenen Zahlen beweisen, daß die mechanische Wirkung der Chordareizung auf den Kreislauf bei vollständiger Atropinvergiftung in voller Kraft vorhanden war. Denn am Schluß des Versuches, in Nr. 10, bewirkte die Chordareizung in $1^1/_2$ Minuten einen Ausfluß von 8,2 ccm Blut aus der Vene.

Die beiden Prüfungen des Einflusses, welchen der durch Aortenkompression mechanisch erhöhte Blutdruck auf den Flüssigkeitsaustritt in den Gefäßen besitzt, ergaben das gleiche Resultat wie in dem vorigen Versuche. Insofern ist der Ver-

such eine Erweiterung der dort gemachten Erfahrungen, als während des ganzen Versuches Stichproben der Konzentration des Plasmas des arteriellen Blutes gemacht wurden. Der Übersicht halber seien die Werte nebeneinander gestellt.

Arterielles Blut.

	Eiweißgehalt %	Trockensubstanz %
Nr. 2a	6,454	8,28
Nr. 4a	6,650	
Nr. 7a	6,552	7,78
Nr. 10a	6,650	8,34
Mittel:	6,576	

Das Postulat, welches oben bei Darstellung der Methodik aufgestellt war, ist hier erfüllt, indem die Zusammensetzung des arteriellen Blutes während der ganzen Versuchsdauer konstant war. Der Eiweißgehalt nun des venösen Serums nach Aortenkompression beträgt 6,984 % (Nr. 2) und 6,650 % (Nr. 4), im Mittel 6,817 %. Der Unterschied gegenüber dem arteriellen Serum ist ein äußerst kleiner; vermutlich würde der Wert ganz gleich sein, der eine ist es ja sowieso, wenn nicht Serum Nr. 2 durch Rotfärbung infolge geringer Hämolyse vermutlich einen etwas zu hohen Wert ergeben hätte. Man darf daher sagen, daß Filtration aus den Gefäßen innerhalb der physiologischen Grenzen in diesem Versuche nicht vorkommt.

Die Werte für den Gehalt des Serums an Eiweiß und Trockensubstanz gehen durchaus miteinander parallel. Nur entspricht nicht immer dem jeweils gleichen Refraktometerwert (beziehentlich Eiweißwert) derselbe Wert für die Trockensubstanz. Das könnte daran liegen, daß tatsächlich der Eiweißgehalt der gleiche wäre, der Gehalt an festen Substanzen aber ein wenig schwankte. Diese Annahme ist mir aber nicht die wahrscheinlichere, vielmehr glaube ich, daß die geringfügigen Schwankungen herrühren von der kleinen Menge Serum, die zur Trockensubstanzbestimmung zur Verfügung standen. Bei weitem das interessanteste an den Werten im Versuch 27 sind die ansehnlichen Größen, welche dieselben bei der Organtätigkeit aufweisen. Die Konzentrationszunahme des venösen Serums gegenüber der Norm, namentlich an Eiweiß, sind

genau so groß wie die Werte, welche Erb bei den größten Druckschwankungen an dem Gesamtblut erhielt. Es ist hiermit der Nachweis geliefert, daß die physiologisch vorkommenden Veränderungen sich sehr wohl am Serum nachweisen lassen.

Nachdem ich an zwei mit allen Details mitgeteilten Versuchen unter Berücksichtigung aller in Betracht kommenden Verhältnisse den Einfluß der an der Gefäßpermeabilität beteiligten Faktoren gezeigt habe, will ich auszugsweise einen Versuch mit ganz dem gleichen Resultat berichten.

Versuch 28.

Katze 1200 g. Äthernarkose.

Intravenöse Injektion von 0,047 g Hirudin in 45 ccm 0,9 % NaCl-Lösung.

	Blutdruck	Eiweißgehalt des Serums refraktometrisch bestimmt	Bemerkungen
Nr. 1. Aortenkompression.	94 mm Hg	5,139 %	
Nr. 2. Chordareizung Speichelfluß.	64 „ „	5,902 %	
Nr. 3. Chordareizung kein Speichel	64 „ „	4,594 %	vorher Injektion von 2mg Atropin in 12ccm 0,9 % NaCl-Lösung intravenös.

Wie in den früheren Versuchen zeigt sich, daß der Eiweißgehalt des venösen Serums nach Chordareizung mit Speichelfluß größer ist als nach Aortenkompression, was besagt, daß im ersteren Falle eine größere Menge von eiweißärmerer Flüssigkeit die Capillaren verlassen hat. Nach Atropinisierung ist trotz guten Ausflusses auf Chordareizung, also bei gesteigertem Capillardruck, die Eiweißkonzentration niedrig. Sie ist abnorm niedrig, weil kurz vorher eine Verdünnung des Blutes mit 12 ccm Kochsalzlösung stattgefunden hatte, was bei einem Tier von nur 1200 g Gewicht immerhin nicht gleichgültig ist.

In einem nachfolgenden Versuche Nr. 29 ist im Anfang noch einmal die Veränderung im Eiweißgehalt des Serums nachgewiesen, welche eintritt, wenn arterielles Blut in einer tätigen Speicheldrüse zur venösen wird. Der Hauptzweck des Versuches war aber, den Effekt der Chordareizung nach Atropinisierung auf die Zusammensetzung des venösen Speicheldrüsenblutes mit derjenigen des arteriellen Blutes zu vergleichen und

hierzu außer der neuen refraktometrischen Methode am Blutserum noch die von anderen Autoren angewandte Methode der Ermittlung des Trockenrückstandes im Gesamtblut heranzuziehen.

Versuch 29.

Kleiner Hund. Äthermorphiumnarkose.

Nr. 1. $4^h48'53''$ bis $4^h50'$ Chordareizung. 1 Minute Ausflußzeit. Starker Speichelfluß. Bltudruck 90 mm Hg.

Nr. 2. Zwei Minuten später. Blutprobe aus der Art. fem. Blutdruck 90 mm Hg. 3 mg Atropin intravenös.

Nr. 3. $5^h4'15''$ bis $5^h5'40''$ Chordareizung. 1 Minute Ausflußzeit. Kein Speichelfluß. Blutdruck 140 mm Hg.

Nr. 4. Zwei Minuten später. Blutprobe aus der Art. fem. Blutdruck 140 mm Hg.

Nr. 5. $5^h13'5''$ bis $5^h14'25''$ Chordareizung. 1 Minute Ausflußzeit. Kein Speichelfluß. Blutdruck 140 mm Hg.

Nr. 6. 1 Minute 35 Sekunden später. Blutprobe aus der Art. fem. Blutdruck 140 mm Hg.

Nr. 7. $5^h18'30''$ bis $5^h19'50''$ Chordareizung. 1 Minute Ausflußzeit. Kein Speichelfluß. Blutdruck 140 mm Hg.

Nr. 8. $5^h25'5''$ bis $5^h27'15''$ Chordareizung. 1 Minute Ausflußzeit. Kein Speichelfluß. Blutdruck 140 mm Hg.

Nr. 9. $5^h34'35''$ bis 5^h30 Chordareizung. Ausflußzeit $1^1/_2$ Min. 3 ccm Kein Speichelfluß. Blutdruck 140 mm Hg.

Nr. 10. Zwei Minuten später. Blutprobe aus d. Art. fem.

Tabelle zu 29.

		Blutdruck	Eiweißgehalt des Serums refraktometrisch bestimmt	Trockensubstanz des Gesamtblutes
Nr. 1.	Chordareizung starker Speichelfluß	90	7,717 %	
Nr. 2.	Arterielles Blut . .	90	6,422 %	
Nr. 3.	Chordareizung kein Speichel	140		22,3 %
Nr. 4.	Arterielles Blut . .	140		22,2 %
Nr. 5.	Chordareizung kein Speichel	140		—
Nr. 6.	Arterielles Blut . .	140		22,3 %
Nr. 7.	Chordareizung kein Speichel	140		22,4 %
Nr. 8.	Chordareizung kein Speichel	140	6,552 %	
Nr. 9.	Arterielles Blut . .	140	6,552 %	

Wie bisher zeigt sich im Anfang von der Atropinisierung der große Einfluß der Organtätigkeit auf die Permeabilität der Capillaren. Der Flüssigkeitsaustritt verschwindet nach der Atropinisierung vollständig. Beide Methoden, die refraktometrische am Blutserum, wie die Bestimmung der Trockensubstanz des Gesamtblutes geben ganz übereinstimmende Resultate: die Zusammensetzung des arteriellen und des während der Chordareizung gewonnenen venösen Blutes ist die gleiche in bezug auf Eiweißgehalt des Serums und Trockensubstanz des Gesamtblutes. Das spricht sehr dagegen, daß Filtration infolge gesteigerten Capillardruckes innerhalb der physiologischen Grenzen von Einfluß sein könne. Es könnte daran gedacht werden, daß vielleicht auf eine noch unbekannte Weise Atropin die Permeabilität vermindere, so daß die Wirkung des gesteigerten Capillardrucks kompensiert würde. Diese Vermutung darf unberücksichtigt bleiben, weil ja auch auf anderem Wege die Filtration ausgeschlossen werden kann, wie wir gesehen haben und weiter sehen werden. Bemerkenswert ist in diesem Versuch, daß der Eiweißgehalt des arteriellen Serums am Anfang des Versuches bei 90 mm Druck 6,422 $^0/_0$ beträgt und am Ende des Versuches bei 140 mm Druck (Drucksteigerung infolge Atropinwirkung) fast genau den gleichen Wert, nämlich 6,552 $^0/_0$ hat. Wenn Filtration unter normalen Bedingungen eine irgendwie erhebliche Rolle spielte, sollte ein Druckunterschied von 50 mm Hg merkliche Anzeichen davon hinterlassen, zumal der erhöhte Blutdruck längere Zeit im Versuch angehalten hatte. Wie aus den Resultaten auch dieses Versuches Filtration als Ursache von Flüssigkeitsaustritt aus den Capillaren ausgeschlossen werden konnte, so kann auch auf Grund derselben, wie früher, ein Einfluß der Vasodilatation als solchen auf die Permeabilität verneint werden.

Auch der nachfolgende Versuch ist der Frage gewidmet, ob nicht etwa die Chordareizung bei ausgeschalteter Organtätigkeit entweder durch spezifische Wirkung auf die Blutgefäßwände oder durch erhöhten Capillardruck die Permeabilität der Gefäße fördere.

Versuch 30.

Kleiner Hund. Morphium-Äthernarkose.
Präparation wie in Versuch 26 u. 27.

$4^h 15'$ 4 mg Atropin intravenös. Speichelfluß auf Chordareiz verschwunden, vorher starker Speichelfluß.

Versuch	Auffangen
Nr. 1. $4^h 34' 5''$ bis $4^h 35' 50''$ Chordareizung. Reizstärke 3250 (ohne Kern). Ausflußzeit 1 Minute. Nr. 2. $1' 25''$ später. Entnahme einer arteriellen Blutprobe. Nr. 3. $4^h 44' 20''$ bis $4^h 46' 7''$ Chordareizung. Reizstärke 3250 (ohne Kern). Ausflußzeit 1 Minute. Nr. 4. $4^h 52' 28''$ bis $4^h 53' 55''$ Chordareizung. Reizstärke 4000 (ohne Kern). Ausflußzeit 1 Minute.	Blut in gewogenen Wägegläschen aufgefangen
Nr. 5. $5^h 3' 7''$ bis $5^h 4' 50''$ Chordareizung. Reizstärke 5000 (ohne Kern). Ausflußzeit 1 Minute 2 ccm Blut. Nr. 6. 2 Minuten später. Entnahme einer arteriellen Blutprobe 3,8 ccm.	Blut in kalibrierten, mit Oxalatlösung gefüllten Röhren aufgefangen.

Tabelle zu 30.

	Blutdruck	Trockensubstanz	Hämoglobingehalt	Bemerkungen
Nr. 1. Chordareizung	100 mm Hg	18,1 %		
Nr. 2. Art. Blut . .	100 „ „	18,5 %		
Nr. 3. Chordareizung	100 „ „	18,7 %		
Nr. 4. Chordareizung	100 „ „	18,4 %		
Nr. 5. Chordareizung	100 „ „		gleicher Gehalt an Hämoglobin	mit dem Krüsschen Colorimeter bestimmt.
Nr. 6. Art. Blut	100 „ „			

Um einer größeren Ermüdung beziehentlich Erregbarkeitsabnahme der Chorda vorzubeugen, wurde sofort, nachdem die Wirksamkeit der Chorda auf den Speichelfluß geprüft worden war, mit Atropin vergiftet. Der Speichelfluß und die vorher bestehenden Vaguspulse verschwanden hierdurch; der Blutdruck hielt sich auf einem konstanten Mittelwert von 100 mm Hg. Die Reizstärken sind, wenn auch größer als beim unvergifteten Tier, nicht besonders hohe. Es ist der Kern von der primären Spirale entfernt, und der Nerv ist zugleich mit einer ihn umhüllenden Lage feuchter Watte in die Hartgummielektrode eingeschlossen. Der Gehalt des venösen, auf Chordareizung aus der Speicheldrüse ausfließenden Blutes an Trockensubstanz ist etwa der gleiche wie derjenige des arteriellen Blutes. An den beiden letzten Proben habe ich mit einer ähnlichen Methode wie Barcoft den Hämoglobingehalt des arteriellen Blutes verglichen mit dem Hämoglobingehalt des venösen Blutes nach

Chordareizung. Das arterielle und das venöse Blut wurde auf denselben Verdünnungsgrad gebracht. Die eine Röhre eines Krüßschen Colorimeters wurde mit dem arteriellen Blute angefüllt; es zeigte sich dann, daß die andere Röhre bis zu dem gleichen Teilstrich mit venösem Blute angefüllt werden mußte. Demnach war der Hämoglobingehalt der beiden Blutsorten der gleiche. Beide Methoden ergaben übereinstimmend das Resultat, daß lokale Drucksteigerung durch Gefäßerweiterung keine Filtration aus den Capillaren verursacht.

Weitere Beweise mit Hilfe bisheriger Methoden, daß unter physiologischen Bedingungen keine Filtration stattfindet und Kontrolle der im vorigen Abschnitt mitgeteilten Resultate.

Im vorigen Abschnitte ist gezeigt worden, daß die Untersuchung des Serums bei geeigneter Methodik sicheren Aufschluß über die Veränderungen gibt, welche das Blut erleidet, wenn es unter variablen Bedingungen durch ein Organ strömt, so daß die einzelnen Faktoren, welche die Permeabilität der Capillaren beeinflussen oder auch nicht beeinflussen, erkannt werden konnten. Es waren aber schon in den vorausgehenden Versuchen in einigen Fällen mit Hilfe der von früheren Autoren angewandten Methode der Trockensubstanzbestimmung die gleichen Resultate erzielt worden wie mit der Serumuntersuchung. Ich verfüge noch über eine Reihe von Versuchen, wo die Methode der Trockensubstanzbestimmung angewandt wurde, um zu untersuchen, inwieweit der Blutdruck und die Organtätigkeit einen Einfluß auf die Permeabilität der Gefäße haben. Die Trockensubstanzbestimmung im Gesamtblut gibt einen weniger genauen Einblick in die Verhältnisse, und es unterlaufen vielmehr Fehlerquellen dabei. Aber da die Untersuchungen von Barcoft, Heß und Erb am Gesamtblut angestellt worden sind, ist es erwünscht, Erfahrungen auch auf diesem Wege zu sammeln.

Im Versuche Nr. 31 ist Nr. 4 am bemerkenswertesten, wo bei starkem Speichelfluß das während 2 Minuten durch die Speicheldrüse fließende Blut einen so großen Flüssigkeitsverlust erleidet, daß es die ungewöhnlich hohe Konzentration

Versuch 31.

Hund. 14 kg. Morphium. Äthernarkose.
Präparation wie in Versuchen 26 und 27.

	Ausfluß-menge in ccm	Blut-druck mm Hg	Trockensub-stanz im Ge-samtblut	Bemerkungen
Nr. 1. Aortenkompression 1 Minute	8,8	138	23,01 %	
„ 2. Chordareizung 200 Strst. . . . . 2 Minuten	6,2	110	23,55 %	Speichelfluß
„ 3. Aortenkompression 1 Minute	5,2	128	22,98 %	
„ 4. Chordareizung 500 Strst. . . . . 2 Minuten	5,7	110	25,57 %	starker Speichelfluß
„ 5. Aortenkompression 1 Minute	5,4	140	22,37 %	

von 25,75 % erreicht. Diese Eindickung kommt im vorliegenden Versuch wesentlich auf Rechnung der Absonderungstätigkeit. Denn bei der verhältnismäßig schwachen Reizstärke sind zwar die Absonderungsfasern stark, die gefäßerweiternden Nervenfasern aber schwach erregt. Das letztere ergibt sich auch aus dem Vergleich der Ausflußmengen bei Chordareizung mit denjenigen während Aortenkompression. Wenn auch die Drucksteigerungen nur gering sind (bei dem großen Hund war es nicht leicht, durch die Bauchdecken die Aorta zu komprimieren), so steht dem gegenüber, daß die Chordareizung in diesem Fall nur eine geringe Capillardrucksteigerung hervorgebracht haben kann, so daß auf jeden Fall während der Aortenkompression im Capillargebiet der Speicheldrüse ein höherer Druck herrschte. Nun ist aber gerade während der Phase höchsten Druckes, in Nr. 5, der Trockensubstanzgehalt des venösen Blutes aus der Speicheldrüse nur 22,37 Prozent, demnach 3,20 Prozent weniger als in der vorhergehenden Periode starker Drüsentätigkeit. Dieser Versuch illustriert also nicht allein den Einfluß der Organtätigkeit auf den Flüssigkeitsaustritt aus dem Gesamtblut, sondern auch die Überlegenheit derselben über das mechanische Moment der Drucksteigerung. Der geringeren Organtätigkeit in Nr. 2 entspricht auch die geringere Eindickung des Blutes. Der Wert für den Gehalt an Trockensubstanz ist aber merklich höher als irgendeiner nach Aortenkompression.

Versuch 32 zeigt bei Vergleich des Effektes der Chordareizung mit derjenigen des gesteigerten Blutdruckes auf die

Versuch 32.

Katze. Äthernarkose.

Intravenöse Injektion einer Hirudinlösung.

	Blutdruck mm Hg	Trockensubstanz im Gesamtblut
No. 1. Chordareizung 1000 Strst. (ohne Kern) 1 Minute	82	21,39 %
„ 2. Aortenkompression 1 Minute	120	20,66 %
„ 3. Chordareizung 2000 Strst. (ohne Kern) 1 Minute	82	25,08 %
„ 4. Aortenkompression 2 Minuten	114	18,79 %
„ 5. Chordareizung 3000 Strst. (ohne Kern) 2 Minuten	67	19,81 %
„ 6. Aortenkompression 2 Minuten	98	17,68 %

Gesamtkonzentration des Blutes, somit auf die Permeabilität der Gefäße, genau das gleiche Ergebnis wie der voraufgehende Versuch, so daß er in dieser Hinsicht keines weiteren Kommentars bedarf. Auffallend ist nur in der zweiten Hälfte des Versuches die große Konzentrationsabnahme des Blutes. Ich bin derselben mehrfach in Versuchen mit intravenöser Injektion von Hirudinlösung begegnet. Zum Teil scheint dieselbe auf einer Verdünnung des Blutes mit der Kochsalzlösung, in welcher das Hirudin aufgelöst ist, zu beruhen, weil man in länger dauernden Versuchen bei der Katze, um wirksam der Gerinnung vorzubeugen, wiederholt von neuem eine Hirudininjektion machen muß. Zum Teil scheint sie auch eine Folge der länger andauernden Narkose zu sein, denn ich habe diese Konzentrationsabnahme fast nur in einer späteren Versuchsperiode auftreten sehen. Es könnte daran gedacht werden, diese Konzentrationsabnahme mit der Blutdrucksenkung in Zusammenhang zu bringen, welche man häufig bei länger dauernder Narkose beobachtet, mit einem Flüssigkeitseintritt in die Gefäße im Sinne von Heß und Erb. Ich habe aber in der Einleitung darauf hingewiesen, daß aus den Versuchen der genannten Autoren mit Sicherheit dieser Flüssigkeitseintritt sich nicht ergeben hat. Deshalb kann ich diesen Zusammenhang nicht annehmen und muß, da ich der Angelegenheit nicht weiter nachgegangen bin, auf eine Erklärung verzichten. Ich möchte nur anführen, daß ich in Versuchen an Hunden und auch an Katzen, wo ich Hirudin nicht anwandte, sondern die Ludwigsche Kanüle mit

Ausspülung, sehr viel weniger dieser Störung begegnete. Die von mir geschilderte Serummethode ist den Methoden der Bestimmung des Hämoglobins oder der Trockensubstanz technisch darin überlegen, daß man bei der ersteren aus mehrfachen Gründen des Hirudins entraten kann. Bei geeigneten Maßnahmen braucht aber die allmähliche Konzentrationsabnahme des Blutes den Versuchszweck nicht zu vereiteln. Wenn man rasch hintereinander unter verschiedenen Versuchsbedingungen die Blutproben entnimmt, sind die durch den Versuchseingriff bedingten Unterschiede größer als die durch die allmähliche Konzentrationsabnahme. Beweis hierfür sind die Nr. 4, 5 und 6 des Versuches 32. In No. 5 hebt sich durch Chordareizung die Konzentration des Blutes bei nur 67 mm Hg Druck auf 19,81 %, während sie kurz vorher bei einem mechanisch gesteigerten Blutdruck von 114 mm Hg nur 18,79 % betrug.

Versuch 33.

Katze. 2 kg. Äthernarkose.

Präparation wie bisher.

			Blutdruck	Trockensubstanz im Gesamtblut	Bemerkungen
No. 1.	Chordareizung, Stromstärke 1000	1½ Minute	100	21,23 %	schwacher Speichelfluß
„ 2.	Aortenkompression	1½ Minute	176	20,77 %	
„ 3.	Chordareizung, Stromstärke 1200	1½ Minute	110	20,76 %	kein Speichelfluß
„ 4.	Aortenkompression	1½ Minute	174	20,47 %	

Versuch 33 ist ein weiterer sehr überzeugender Beweis dafür, daß eine sehr namentliche Blutdrucksteigerung keine Filtration innerhalb des Capillargebietes der Speicheldrüse verursacht. Da die Chordawirkung in einem Fall nur sehr schwach war (aber doch mit entsprechendem Einfluß auf die Blutkonzentration), im anderen Fall aber Null, gibt der hierbei gefundene Wert des Gehaltes an Trockensubstanz im venösen Blut zugleich auch denjenigen des arteriellen Blutes bei dem betreffenden Blutdruck. Das Ansteigen des Blutdruckes um über 60 mm Hg Druck vermag laut Aussage dieses Versuches keine irgenwie merkliche Eindickung des Blutes, also keinen Flüssigkeitsaustritt aus demselben auf dem Wege der Filtration zu bewirken. Ein Druckunterschied von 60 mm Hg dürfte

schon zu den größeren der unter physiologischen Bedingungen möglicherweise vorkommenden gehören. Das negative Ergebnis spricht sehr gegen Filtration unter normalen Verhältnissen.

Ich verfüge noch über eine Reihe von Versuchen, deren gleichlautendes Ergebnis war, daß der Gehalt an Trockensubstanz im venösen Blut aus der Speicheldrüse im Vergleich zum arteriellen Blut zunahm, wenn die Drüse sich in Tätigkeit befand, daß aber ohne diese Organtätigkeit weder die bloße Gefäßerweiterung noch ein mechanisch gesteigerter Blutdruck, selbst wenn die Steigerung eine erhebliche war, eine Zunahme bewirkte. Um die Arbeit nicht übermäßig lang werden zu lassen, habe ich auf einen Bericht über diese anderen Versuche verzichtet.

Die mitgeteilten Versuche bedürfen aber hinsichtlich eines prinzipiell wichtigen Punktes der Kritik und der Kontrolle. Aus allen Versuchen ergab sich oder wurde wenigstens der Schluß als zwingend angesehen, daß der vermehrte Blutdruck allein keinen Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen verursache. Nun ist aber der Beweis zunächst nur für ein einziges Organ geliefert, nämlich der Speicheldrüse. Es könnte jedoch eingewendet werden, daß zwar unsere Hilfsmittel ausreichten, um so große Veränderungen wie der Flüssigkeitsverbrauch in der absondernden Drüse verursacht, nachzuweisen, nicht aber die kleinere durch Filtration. Hierzu bedürfte es eines größeren Areales. Wer geneigt wäre, dies anzunehmen, hätte immerhin den sehr bemerkenswerten quantitativen Unterschied in der Wirksamkeit der Organtätigkeit und der Filtration anzuerkennen. Eine andere, allerdings unwahrscheinlichere Annahme, die gemacht werden könnte, wäre die, daß gerade die Gefäße der Speicheldrüse weniger geeignet oder angepaßt wären für einen Flüssigkeitsaustritt durch Filtration, da eben andere wirksamere und zweckdienlichere Einrichtungen dort vorhanden wären. Um beiden Einwänden zu begegnen, wurden eine Reihe von Versuchen angestellt, in denen ein größerer Zweig der Jugularis als Ausflußgefäß diente. Das Areal, aus dem das ausfließende Blut stammte, war der größere Teil der einen Kopfhälfte und Teile des gleichseitigen Halses.

Ich teile zunächst zwei Versuche mit (Nr. 34 und 35), in denen die Konzentration des arteriellen Blutes bei niederem

Versuch 34.

Katze. Äthernarkose.

Ausfluß aus einem Zweig der V. jugularis; Arterielle Blutentnahme aus Art. femoral.

		Blutdruck	Gehalt an Trockensubst.	Bemerkungen
Nr. 1. $4^h 48'$	Arterielles Blut	80 mmHg	17,26 %	
Nr. 2. $4^h 54' 36''$—$4^h 55'$	Aortenkompression. Venöses Blut. Ausflußzeit ½ Min.	98 „ „	16,98 „	
Nr. 3. $4^h 58' 50''$—$4^h 59' 37$	Aortenkompression. Venöses Blut. Ausflußzeit ½ Min.	98 „ „	16,76 „	Blut in Wägegläschen aufgefangen.
Nr. 4. $5^h 2' 30''$	Arterielles Blut	64 „ „	16,88 „	
Nr. 6. $5^h 5' 25''$—$5^h 6' 45''$	Aortenkompression. Venöses Blut. Ausflußzeit 1 Min.	82 „ „	16,65 „	
Nr. 7. $5^h 14' 15''$—$5^h 15' 15''$	Aortenkompression. Venöses Blut. Ausflußzeit 45 Sek.	76 „ „	16,53 „	
Nr. 8. $5^h 17'$	Arterielles Blut	48 „ „	16,39 „	
Nr. 9. $5^h 23' 35''$—$5^h 26' 35''$	Venöses Blut. Ausflußzeit 2 Minuten	44 „ „	16,22 „	

Versuch 35.

Kleine Katze. Äther-Alkohol-Chloroformnarkose.

Ausfluß aus einem Zweig der V. jugularis.

Infolge der Narkose trat vor Beginn des Versuchs Druckabfall und Atemstillstand ein. Deshalb mußte 100 ccm 0,9 %ige NaCl-Lösung injiziert und künstliche Atmung gemacht werden. Dann erst Beginn des Versuchs.

		Blutdruck	Gehalt an Trockensubstanz
Nr. 1. $4^h 30' 45''$—$4^h 31' 45''$	Aortenkompression. Venöses Blut. Ausflußzeit 1 Minute	62 mm Hg	14,8 %
Nr. 2. 1 Min. 15 Sek. später	Arterielles Blut	34 „ „	14,8 „
Nr. 3. $4^h 38' 15''$—$4^h 39' 45''$	Aortenkompression. Venöses Blut. Ausflußzeit 1 Minute	58 „ „	15,3 „
Nr. 4. 45 Sekunden später	Arterielles Blut	36 „ „	15,3 „

Druck verglichen wurde mit der Konzentration des venösen Blutes aus dem Kopf und Halsareal bei durch Aortenkompression mechanisch erhöhtem Druck. Wenn auch die Druckunterschiede nicht sehr große sind, so dürfte doch ein Druckunterschied von mehr wie 30 mm Hg., wie er beispielsweise in Versuch 34 vorkommt, hinreichend sein, um eine etwaige Bluteindickung infolge von Filtration nachzuweisen. Es ergibt sich aber, daß der Trockengehalt des Blutes bei hohem und bei niederem Druck in Arterie und Vene gleich ist. Wegen der allmählichen geringen Abnahme des Trockengehaltes in Versuch 34 habe ich oben die nötige Erklärung gegeben. Dadurch daß die beiden miteinander verglichenen Blutsorten zeitlich nicht sehr verschieden gewonnen wurden, ist der etwaige Fehler eliminiert. Da ferner die Blutdrucksteigerung lokal war und das arterielle Blut nicht aus der Gegend der Drucksteigerung herstammte, konnte der etwaige Unterschied nicht verwischt werden. (Bei Heß trat übrigens, wie Erb nachgewiesen hat, der umgekehrte Fehler hinsichtlich des arteriellen und venösen Blutes ein, indem ein Unterschied gefunden wurde, der gar nicht bestand.) Demnach darf aus diesen Versuchen der Schluß gezogen werden, daß auch von dem venösen Blut eines größeren Areales ein Flüssigkeitsaustritt infolge von Filtration nicht nachweisbar ist. In einem anderen Zusammenhange werde ich sogleich noch weitere und noch eindringlichere Beweise für diese Behauptung bringen. Vorerst seien aber noch einige Versuche mitgeteilt, in denen das Serum hinsichtlich etwaiger Unterschiede geprüft wurde.

Es stand zwar nach den Angaben von Heß nicht gerade zu erwarten, daß im Serum der Nachweis von Flüssigkeitsaustritt aus den Capillaren glücken würde. Denn Heß hatte bei sehr großen Druckschwankungen zwar eine Eindickung des Gesamtblutes nachgewiesen, aber keine Veränderungen des Serums. Er bestimmte im Serum mit der Kjeldahlmethode den Stickstoffgehalt und den NaCl-Gehalt. Ich habe oben schon darauf hingewiesen, daß dieser negative Befund eigentlich sehr auffallend sei und, falls er richtig wäre, zu dem mit der allgemeinen Auffassung ziemlich widersprechenden Schlusse nötigen würde, daß aus den Blutgefäßen ein unverändertes Plasma durchfiltriere. Aber der Befund konnte sich auch erklären aus

dem gewählten analytischen Verfahren, welches für diesen Zweck nicht geeignet war. Oben wurde ja gezeigt, daß mit einer passenden Methode sehr wohl Veränderungen im Serum nachgewiesen werden können, Veränderungen, welche unter physiologischeren und deshalb für die Analyse ungünstigeren Bedingungen zustande kamen, als Heß sie bei seiner Versuchsanordnung gestaltet hat. Deshalb war erneut zu prüfen, ob nicht etwa doch im Serum mit geeigneten analytischen Methoden der Einfluß der Filtration in einem größeren Gefäßgebiete, als in meinen früheren Versuchen gewählt worden war, nachweisbar sei. Da ferner kleine Versuchsfehler beim Auffangen des Blutes behufs Bestimmung der Trockensubstanz im Gesamtblut eher auf den ermittelten Wert von schädlichem Einfluß sein können (von der Hämoglobinbestimmung gilt diese Bemerkung erst recht) als bei der Untersuchung des Serums, war eine gewisse Berechtigung gegeben, trotz des negativen Ergebnisses bei der Untersuchung des Gesamtblutes nochmals die Frage der Filtration am Serum zu prüfen.

Versuch 36.

Katze, 1800 g Äther-Alkohol-Chloroformnarkose.
Kanüle in einem größeren Zweig der Jugularis.

			Blutdruck	Serum: Refraktometrisch gefundener Eiweißgehalt	Serum: Trockensubstanz
Nr. 1.	4h 35′ 30″—4h 38′ 5″	Aortenkompression. Venöses Blut 3 ccm. Ausflußzeit 80 Sekunden . .	60 mm Hg	6,876 %	
Nr. 2.	4h 44′ 15″—4h 45′ 30″	Aortenkompression. Venöses Blut 3 ccm. Ausflußzeit 75 Sekunden . .	70 „ „	6,833 „	
Nr. 3.		Arterielle Blutprobe . . .	50 „ „	7,027 „	8,22 %
Nr. 4.		Arterielle Blutprobe . . .	50 „ „	7,027 „	8,37 „
Nr. 5.	4h 58′ 5″—4h 59′ 50″	Aortenkompression. Venöses Blut 3 ccm	100 „ „	7,092 „	8,23 „

Anmerkung. Die tieferen Druckwerte sind Folgen der Äther-Alkohol-Chloroformnarkose.

Der Versuch Nr. 36 zeigt übereinstimmend am refraktometrisch bestimmten Eiweißgehalt wie am Gehalt an Trockensubstanz, daß eine Druckschwankung von 50 mm Hg (Nr. 4 und 5) keinerlei Einfluß auf diese Werte hat, demnach daß keine Filtration von eiweißarmer Flüssigkeit unter dem Einfluß des erhöhten Druckes stattgefunden hat. Obwohl dieses Resultat zu erwarten war, ist es nützlich, wegen der oben ausgeführten kritischen Gesichtspunkte eigens diesen Sachverhalt konstatieren zu können. Durchaus das gleiche Ergebnis hat auch der nachfolgende Versuch Nr. 37.

Versuch 37.

Katze. Äthernarkose.

Kanüle in einem größeren Zweig der V. jugularis. Hirudininjektion.

			Blutdruck	Gehalt des Plasma an Trockensubstanz
Nr. 1.	$4^h6'$	Arterielle Blutprobe 5 ccm	70 mm Hg	8.72%
Nr. 2.	$4^h10'15''$—$4^h10'47''$	Aortenkompression. Venöser Ausfluß 5 ccm 32 Sekunden	120 „ „	8,88 „
Nr. 3.	40 Sekunden später.	Arterielle Blutprobe	70 „ „	8,81 „
	Intravenöse Injektion von 2,5 mg Atropin.			
Nr. 4.	$4^h24'55''$—$4^h26'10''$	Aortenkompression. Venöser Ausfluß 5 ccm 1 Minute.	120 „ „	8,77 „
Nr. 5.	15 Sekunden später.	Arterielle Blutprobe	68 „ „	8,56 „
Nr. 6.	$4^h32'25''$—4'46	Aortenkompression. Venöser Ausfluß 5 ccm $1^1/_2$ Minute	100 „ „	7,45 „

Die Tatsache, daß ein um 50 mm Hg gesteigerter Druck keine Änderung in der Zusammensetzung des Plasmas, welche auf Filtration schließen ließe, bewirkt, ist sehr deutlich. Gegen Ende des Versuchs tritt eine schon besprochene Abnahme der Konzentration ein, die in keinem Zusammenhang mit den experimentellen Druckverhältnissen steht. Die intravenöse Injektion von Atropin in diesem Versuche geschah, um zu prüfen, ob etwa in der Durchlässigkeit der Gefäße vor und nach Atropin ein Unterschied wäre. Da vor der Atropinisierung aber gar kein Anhaltspunkt für unterschiedliche Gefäß-

permeabilität bei hohem und niedrigem Druck vorhanden war, war keine Möglichkeit vorhanden, dieser Frage unter den obwaltenden Verhältnissen beizukommen.

Durch die Versuche 31 bis 37 ist der Nachweis geliefert worden, daß auch, wenn das venöse Blut aus einem größeren Gefäßbezirk entnommen wird, um dessen Konzentration bei niederem und bei hohem Blutdruck zu vergleichen, keine Änderungen nachweisbar sind, welche auf Filtration schließen ließen. Hierdurch ist der geforderte Beweis erbracht, daß nicht etwa die Kleinheit des Gefäßareals in der Speicheldrüse oder sonst eine gerade den Speicheldrüsengefäßen eigene Beschaffenheit der Wand verhinderte, zu erkennen, daß gesteigerter Druck einen Flüssigkeitsaustritt veranlaßt.

Bei der prinzipiellen Bedeutung, welche die Annahme oder Ablehnung einer Filtration aus den Gefäßen innerhalb der physiologischen Grenzen hat, ist es geboten, jeder Fehlerquelle, welche sich bei der Beweisführung mittels der mitgeteilten Versuche eingeschlichen haben könnte, nachzugehen. Nun beruht die Behauptung, daß keine Filtration innerhalb der physiologischen Grenzen stattfindet, auf dem Nichteintreten einer Konzentrierung nicht leicht filtrierbarer Stoffe im Blut, wenn der Blutdruck mehr oder weniger gesteigert wurde. Die Erhöhung des Blutdruckes geschah aber in meinen Versuchen in einer von den früheren einschlägigen Arbeiten abweichenden Weise, nämlich durch eine rein mechanische und lokale Drucksteigerung. Es ist klar, daß eine nicht durch Gift, sondern mechanisch hervorgerufene und nicht im ganzen Körper Platz greifende Druckerhöhung ihre großen Vorzüge hat. Aber es schien hierbei die Möglichkeit des folgenden Fehlers gegeben zu sein. Die Drucksteigerung geschieht durch Kompression der Aorta dicht unter dem Zwerchfell, hierdurch wird u. a. das Gebiet der Carotiden, aus denen das untersuchte Venenblut ausschließlich stammte, unter erhöhten Druck gesetzt. Mit dem aus diesem Gebiete unter hohem Druck entströmenden Venenblute wurde entweder venöses Blut aus demselben Gebiet bei niederem Druck oder arterielles Blut aus einem anderen Gebiete während der Periode des experimentell unveränderten Druckes verglichen. Die Richtigkeit des Vergleiches beruht aber auf der Annahme, daß das arterielle Blut, welches während der Periode erhöhten

Druckes in die Organe einströmt, dessen venöses Blut untersucht wird, dieselbe Zusammensetzung hat wie das arterielle Blut aus einer anderen Gegend und das venöse Blut aus derselben Gegend bei experimentell nicht erhöhtem Druck. Diese Annahme könnte aber irrig sein, indem etwa das Carotisblut bei Aortenkompression eine geringere Konzentration hätte als bei Normaldruck. Wenn das der Fall wäre, so wäre die Gleichheit der Konzentration, welche bei hohem und niedrigem Blutdruck gefunden wurde, gar kein berechtigter Grund, einen Flüssigkeitsaustritt aus den Blutgefäßen auszuschließen. Denn, wenn ein verdünnteres Blut als dasjenige, welches als Normalblut angenommen wurde, den untersuchten Organen während der Druckerhöhung durch Aortenkompression zuströmt, beruht die Gleichheit der Konzentration des Venenblutes mit dem gewählten Normalblut auf einem Flüssigkeitsaustritt. Liegt nun ein Anhaltspunkt dafür vor, eine Blutverdünnung bei Aortenkompression in der Kopfgegend zu vermuten? Ein solcher liegt tatsächlich vor, und er wird klar bei einer genaueren Analyse meiner Versuchsbedingungen. Bei der Kompression der Aorta dicht unter dem Zwerchfell sinkt der Blutdruck unterhalb der Kompressionsstelle sehr tief. Nun ist die Meinung aufgestellt und vielfach vertreten worden, daß bei niedrigem Blutdruck ein Flüssigkeitseintritt in das Blut, also eine Blutverdünnung stattfindet. Wenn das der Fall ist, so hat das durch die Vena cava inferior dem rechten Herzen zugeführte Blut eine geringere Konzentration als das Normalblut, was wiederum zur Folge haben könnte, daß dies von linken Herzen ausgeworfene und in die Carotis unter hohem Druck gelangende Blut verdünnt würde und eine geringere Konzentration besäße als das Normalblut, mit dem es gleich konzentriert erachtet wurde. Um über diese ernstliche Fehlerquelle in das klare zu kommen, habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt. Die einfachste Methode ist die Entnahme von Blut aus der Carotis bei Normaldruck und während der Aortenkompression behufs Vergleichung ihres Gehaltes an Trockensubstanz. Zu diesem Zwecke wurde die eine Carotis mit einer Kanüle versehen, aus welcher arterielles Blut in Wägegläschen aufgefangen wurde. Die andere Carotis wurde mit dem Quecksilbermanometer verbunden. Die Blutdrucksteigerung geschah, wie in allen früheren

Versuchen, durch Kompression der Aorta dicht unter dem Zwerchfell. Blutproben wurden entnommen bei Normaldruck

Versuch 38.

Katze. Äthernarkose.

Kanüle in einer Carotis. Andere Carotis mit Quecksilbermanometer verbunden.

		Blutdruck	Gehalt an Trockensubstanz im Carotidenblut	Bemerkungen
No. 1.	4h35′58″	127 mm Hg	18.12 %	Drucksteigerung durch Aortenkompression
Nr. 2.	4h36′4″	54 „ „	17,87 %	
Nr. 3.	4h37′22″	48 „ „	17,76 %	
Nr. 4.	4h39′55″	110 „ „	17,62 %	Aortenkompression
Nr. 5.	4h40′27″	42 „ „	17.58 %	

Versuch 39.

Katze. Äthernarkose.

Präparation wie in Versuch 38.

		Blutdruck	Gehalt an Trockensubstanz im Carotidenblut	Bemerkungen
Nr. 1.	2h42	200 mm Hg	18,65 %	Aortenkompression
Nr. 2.	2h44	110 „ „	18,85 %	

Versuch 40.

Kaninchen 2300 g. Morphium-Äthernarkose.

Präparation wie in Versuch 38 und 39.

		Blutdruck	Gehalt an Trockensubstanz im Carotidenblut	Bemerkungen
Nr. 1.	9h51	154 mm Hg	17,20 %	Aortenkompression
Nr. 2.	9h54	116 „ „	17,13 %	
Nr. 3.	9h58	160 „ „	17,11 %	Aortenkompression
Nr. 4.	9h58′45″	106 „ „	17,25 %	
Nr. 5.	10h01	154 „ „	16,94 %	Aortenkompression
Nr. 6.	10h01′4″	86 „ „	16,92 %	

und bei künstlich gesteigertem Druck. Die Blutentnahme bei Aortenkompression geschah immer erst, nachdem einige Sekunden der Druck auf der Höhe verweilt hatte, um sicher zu sein, daß genau die Bedingungen wie in den früheren Versuchen eingehalten waren und um einer vorläufig als möglich angenommenen Vermischung der verschieden konzentrierten Blutsorten Zeit zu lassen. Auch wurde das Intervall der

Blutentnahmen in den einzelnen Versuchen variiert. Das Ergebnis dieser Kontrollexperimente ist in den Versuchen 38 bis 40 niedergelegt. Annähernd ist die Konzentration des Carotisblutes während der Periode des Normaldrucks und derjenigen des durch Aortenkompression künstlich erhöhten Druckes gleich. Die Drucksteigerungen sind dabei oft sehr erhebliche und nicht geringer wie in den früheren Versuchen. Hiermit ist der Beweis geliefert, daß die zu befürchtende Fehlerquelle nicht vorhanden war, daß also die Aortenkompression nicht eine geringere Konzentrierung des Carotidenblutes durch Zumischung von verdünntem Vena cava Blut verursacht hatte. Die durch die Versuchsbedingungen vorgeschriebene Wahl von entweder arteriellem Blut aus der Femoralis oder venösem Blut aus der Speicheldrüse oder aus der Kopfregion bei experimentell unbeeinflußtem Druck als Normalblut, mit welchem dann das venöse Blut der genannten Gegenden bei hohem Druck verglichen wurde, gestattet demnach einen richtigen Vergleich, und das gefundene Resultat, das Nichtvorhandensein einer Filtration aus den Blutgefäßen innerhalb physiologischer Grenzen, ist durch diese kritische Untersuchung wesentlich gesichert worden.

Noch auf eine andere Weise kann das gewonnene Resultat kritisch gesichert werden, nämlich durch Anwendung einer anderen Methode zur Blutdrucksteigerung und Vergleich der Konzentration des Blutes bei hohem und niederem Druck. In dieser Absicht habe ich in einem Versuche beim curarisierten Tier eine hohe Durchschneidung oberhalb der Medulla oblongata gemacht, Elektroden in die Schnittstelle versenkt und durch Reizung der Gefäßnerven in der Medulla den Druck gesteigert. Das Ergebnis ist in Versuch 41 niedergelegt.

Versuch 41.

Kaninchen. Morphium-Äthernarkose.

Curare. Künstliche Atmung. Hohe Durchschneidung oberhalb der Medulla oblongata. Elektroden daselbst.

			Blutdruck	Gehalt des Blutes an Trockensubstanz
Nr. 1.	3h25′	Reizung	94 mm Hg	16.08 %
Nr. 2.	3h26′		30 „ „	15.82 %
Nr. 3.	3h32′	Reizung	98 „ „	15.82 %

Es zeigt sich, daß bei niederem Druck und bei künstlich durch Reizung der Gefäßnerven gesteigerten Druck der Gehalt an Trockensubstanz im arteriellen Blut der gleiche ist. Es ist demnach weder eine Filtration bei hohem noch ein Flüssigkeitsrückstrom bei niedrigem Druck nachweisbar. Dieser Versuch sichert zunächst den früheren Befund von der Gleichheit der Konzentration im Carotisblut bei Normaldruck und bei Aortenkompression auf einem von dem bisherigen abweichenden Wege. Er ist zugleich ein weiterer Beitrag zur Frage der Filtration überhaupt. Wie in den einleitenden Betrachtungen auseinandergesetzt wurde, sind die einzigen neueren Grundlagen für die Annahme einer Filtration durch die Capillaren in den Versuchen von Heß und Erb gegeben, während alles andere, was dafür vorgebracht werden kann, auf indirekten und deshalb sehr kontroversen Wegen erschlossen wurde. Nun wurde in den Arbeiten von Heß und Erb die Drucksteigerung durch Adrenalininjektion hervorgebracht und in einem Versuche bei Erb durch Digitalis. Den Beobachtungen von Heß und Erb stehen aber meine Erfahrungen gegenüber, über welche ich eingehend berichtet habe. Mit einer anderen Methode, der Methode der mechanischen Drucksteigerung durch Aortenkompression, ist es mir in mannigfach variierten Versuchen nicht gelungen, eine Filtration nachzuweisen, vielmehr konnte ich ihr Nichtvorhandsein demonstrieren. Es ist daher wertvoll, auch mit einer zweiten Methode, wie sie in Versuch 41 zur Anwendung kam, zu den gleichen Resultaten zu gelangen. In diesem Versuch wurde nur das arterielle Blut auf seine Konzentration bei hohem und niedrigem Druck geprüft. Die Verwendung von arteriellem und nicht von venösem Blut zu einer derartigen Vergleichung, wo es sich um Druckänderungen im ganzen Organismus handelt (in meinen anderen Versuchen war die Druckänderung nur lokal), ist durchaus berechtigt, seitdem Erb im Gegensatz zu Heß nachgewiesen hat, daß, wenn allgemeine Konzentrationszunahmen im Blute auftreten, dieselben gleichmäßig in Arterien und Venen ausgeprägt sind.

Ich habe bisher ausschließlich die Frage nach der allfälligen Konzentrationszunahme, nach dem Flüssigkeitsverlust des Blutes bei Drucksteigerung behandelt und dieselbe verneinend auf Grund meiner Versuche beantwortet. Hingegen

fehlt es noch an einer Stellungnahme zur Frage nach dem Flüssigkeitseintritt in die Blutgefäße bei niedrigem Druck. Was das tatsächliche anlangt, so habe ich oben gezeigt, daß die Blutdrucksenkung in der unterhalb der Aortenkompressionsstelle gelegenen Körperhälfte nicht vermag, eine Verdünnung des unter hohem Druck stehenden Carotisblutes herbeizuführen. Zur Kritik meiner Versuche war diese Feststellung hinreichend, wie oben dargelegt wurde, es fehlt aber noch eine Erklärung hierfür. Die Tatsache würde sich auf zwei Weisen erklären lassen. Entweder tritt bei niedrigem Blutdruck überhaupt keine Verdünnung des Blutes, also kein Flüssigkeitseintritt in die Gefäße ein oder die Zeiten, welche bei meinen Versuchsanordnungen verstrichen, waren zu kurz, um eine Blutverdünnung zum Ausdruck gelangen zu lassen. Die letztere Meinung würde alle Fälle meiner Versuche, auch den in Versuch 41 (wo bei einem so niedrigen Blutdruck wie 30 mm Hg und einem soviel höheren Blutdruck wie 98 mm Hg der Gehalt an Trockensubstanz 15,82 $^0/_0$ war) zur Genüge erklären. Die weitergehende Behauptung, daß überhaupt bei niedrigem Blutdruck keine Blutverdünnung stattfindet, folgt aus meinen Versuchen jedenfalls nicht zwingend. Es spricht sogar manches dafür, daß bei länger dauernder Blutdruckerniedrigung eine Blutverdünnung eintritt, hierzu rechne ich die Beobachtung, daß bei länger dauernden Versuchen mit allmählich immer tiefer sinkendem Blutdruck öfters Blutverdünnung sich vorfindet. Ich möchte die Frage nach der Blutverdünnung bei länger dauernder Blutdruckerniedrigung noch offen lassen, sie muß noch Gegenstand weiterer Versuche werden. Ich möchte nochmals daran erinnern, daß auch Erbs Erfahrungen hinsichtlich der Wirkung der Blutdruckerniedrigung nichts weniger als eindeutig waren. Vor allem aber muß übrigens noch betont werden, daß die etwaige Blutverdünnung infolge von Blutdruckerniedrigung von der Frage nach der Filtration ganz zu trennen ist; denn sie wäre eine Erscheinung, die auf ganz anderen Kräften beruht als die Filtration, und wäre auch schon deshalb unter ganz anderen Gesichtspunkten zu betrachten, weil sie ein regulatorischer Vorgang im Organismus wäre. Aus diesen Gründen sehe ich vorläufig von einer weiteren Besprechung hier ab.

Es bliebe somit, nachdem ich durch eigene Versuche gezeigt habe, daß innerhalb der physiologischen Grenzen keine Filtration nachweisbar ist, und nachdem ich diese Versuche durch andere kritisch kontrolliert und gesichert habe, nur eine Auseinandersetzung mit den gegenteiligen Versuchen von Heß und Erb übrig. Denn in diesen Versuchen wird zweifellos gezeigt, daß bei Blutdrucksteigerung eine merkliche Eindickung des Blutes stattfindet. Welche Einwendungen man auch von einem physiologischen Standpunkte aus gegen diese Arbeiten machen kann, das erhaltene Resultat ist einwandfrei vorhanden. Es erschien mir daher vom Standpunkte der Methodik wichtig, meinerseits die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin anzuwenden und das dabei erhaltene Resultat zu ver-

Versuch 42.

Katze $3^1/_2$ kg. Äthernarkose.

Ausflußkanüle in Vena maxillaris. Vor Beginn der Operation 2 mg Atropin.

			Blutdruck	Gehalt des Blutes an Trockensubstanz	Bemerkungen
Nr. 1.	$3^h36'$	Aortenkompression, Ausflußzeit aus der Vene 30 Sekunden	174 bis 190 mm Hg Mittel 182 „ „	21,62 %	
Nr. 2.	$2^h38'$	Arterielle Blutprobe	134 „ „	21,20 %	
Nr. 3.	$3^h40'$	Adrenalininjektion, Ausflußzeit aus der Vene 70 Sekunden	154 bis 212 „ „ Mittel 178 „ „	23,57 %	starker Speichel- und Tränenfluß
Nr. 4.	$3^h51'15''$	Arterielle Blutprobe	90 „ „	20,16 %	
Nr. 5.	$3^h55'55''$ bis $3^h56'25''$	Aortenkompression, Ausflußzeit aus der Vene 30 Sekunden	164 bis 180 „ „ Mittel 172 „ „	20,22 %	
Nr. 6.	$4^h4'45''$ bis $4^h5'45''$	Adrenalininjektion, Ausflußzeit aus der Vene 60 Sekunden	168 bis 214 „ „ Mittel 191 „ „	22,65 %	starker Speichelfluß, Tränenfluß
Nr. 7.	$4^h10'55''$ bis $4^h11'25''$	Aortenkompression, Ausflußzeit aus der Vene 30 Sekunden	156 „ „	19,79 %	
Nr. 8.	1 Min. 55'' später	Arterielle Blutprobe	94 „ „	19,66 %	
Nr. 9.	$4^h15'$	Adrenalininjektion	160 bis 194 „ „ Mittel 178 „ „	21,35 %	starker Speichelfluß

gleichen mit dem, welches bei Drucksteigerung durch Aortenkompression erzielt wird. Nachdem ich schon vorher gezeigt habe, daß Drucksteigerung durch Reizung des Gefäßzentrums so wenig Filtration hervorruft, wie die Drucksteigerung durch Aortenkompression, demnach zwei mechanische Methoden der Drucksteigerung in dieser Hinsicht versagten, liegt es nahe, zu vermuten, daß besondere Eigentümlichkeiten der Adrenalinwirkung die Eindickung des Blutes verursachen. Ehe ich diese Ansicht diskutiere, mögen erst die Ergebnisse des Versuches 42 zur Kenntnis genommen werden.

Zu diesem Versuche diente eine sehr große Katze, so daß das Areal, aus welchem das venöse Blut entnommen wurde, dementsprechend auch groß war. Um die Versuchsbedingungen denjenigen von Heß und Erb gleich zu machen, machte ich zu Beginn des Versuches eine Atropininjektion. Das Adrenalin, welches ich verwandte, war ein sehr wirksames Hämostasinpräparat des Schweizer Seruminstituts zu Bern.

Tatsächlich zeigte sich in diesem Versuche, daß die Adrenalininjektion eine sehr große Eindickung des Blutes, ganz wie sie von Heß und Erb beschrieben wurde, hervorruft. Genau so, wie die von mir benutzte Methode also geeignet war, die Bluteindickung bei Organtätigkeit nachzuweisen, so ist sie es auch für diejenige nach Adrenalininjektion. Daraus erwächst meinen negativen Versuchen mit mechanischer Drucksteigerung eine weitere Stütze für ihre Beweiskraft. Gerade in diesem Versuche ist nun durch direkten Vergleich sehr schön zu sehen, daß die rein mechanische Drucksteigerung im Gegensatz zur Adrenalinwirkung keine Konzentrierung des Blutes verursacht. Dabei ist, was besonders beachtenswert ist, die Drucksteigerung durch Aortenkompression eine sehr hohe und in in einigen Fällen kaum geringer als wie bei der Adrenalininjektion. Man vergleiche z. B. Nr. 1 Aortenkompression mit Nr. 3 Adrenalininjektion. Dem etwaigen Einwand, daß die Adrenalininjektion nach Erb eine Eindickung des Blutes im ganzen Organismus bewirke, die Aortenkompression aber nur auf die obere Körperregion, weshalb die Eindickung weniger zum Ausdruck kommen könne, stehen zwei schlagende Widerlegungen gegenüber. Erstens ergab in Versuch 41 die Reizung fast aller Vasoconstrictoren des Körpers gleichfalls ein negatives Resultat, zweitens war ich in

der Lage, Bluteindickung in dem kleinen Areal einer einzigen Speicheldrüse, wenn sie wirklich vorhanden ist, nachzuweisen. Der Versuch Nr. 42 beweist evident, daß eine Filtration aus den Blutcapillaren durch bloße Drucksteigerung nicht stattfindet und daß die Konzentrierung des Blutes infolge Adrenalininjektion auf andere Momente zurückzuführen sei, als auf die Drucksteigerung. Welche Momente das sein mögen, dafür liegen im Versuch Nr. 42 deutliche Anhaltspunkte vor. Trotz der vorausgehenden Atropininjektion kommt es bei jeder Adrenalindosis zu einer sehr starken Absonderung in verschiedenen Drüsen der Kopfregion. Hiermit haben wir sofort die gesuchte Erklärung. Adrenalin ruft durch eine der Sympathicusreizung ähnliche Wirkung in den mannigfachsten Organen Tätigkeit hervor. Oben aber habe ich gezeigt, wie prompt Organtätigkeit, insonderheit solche drüsiger Organe, einen nachweisbaren Flüssigkeitsaustritt hervorruft. Der Flüssigkeitsaustritt, welchen Heß, Erb und ich nach Adrenalininjektion beobachteten, darf also nicht mehr ins Feld geführt werden als ein Beweis für Filtration infolge Drucksteigerung. Ich will nicht absolut in Abrede stellen, daß abnorm hohe Druckwerte, wie sie manchmal durch Adrenalininjektion erreicht wurden, z. B. 300 mm Hg-Druck, vielleicht Filtration verursachen. Viel kann das auch nicht sein, denn die Zahlen für die Bluteindickung, welche Heß und Erb bei Adrenalininjektion erhielten, wo doch mechanische Drucksteigerung plus den stofflichen Veränderungen infolge einer nicht absehbaren Anzahl von Organtätigkeiten (nicht bloß von Drüsen) zusammen im Spiel waren, sind nicht wesentlich größer als die Zahlenwerte, welche ich bei Tätigkeit eines einzigen Organs erhalten habe. Übrigens ist der hohe arterielle Blutdruck nach Adrenalininjektion wahrscheinlich durchaus nicht bei allen Organen ein Anzeichen hohen Capillardruckes, auf den es doch für den Flüssigkeitsaustritt ankäme. Ich habe öfters an der Speicheldrüse beobachtet, daß nach Adrenalininjektion der venöse Ausfluß dort schlechter war als nach Aortenkompression, was nicht weiter wunderbar ist, da doch Adrenalin eine maximale Vasoconstriction dort verursacht.

Gerade nach Adrenalininjektion ist das wertvolle Kriterium für den Capillardruck, welches von Bayliss und Starling eingeführt worden ist, nämlich die gleichzeitige Registrierung

des arteriellen und venösen Druckes zur Beurteilung der Sachlage unentbehrlich. Heß und Erb haben nicht kontrolliert, ob in diesen Versuchen wirklich erhöhter Capillardruck bestand. Es bestehen folglich Bedenken, ob überhaupt die Adrenalinversuche verwertbar für die Rolle des Capillardrucks sind. Ich will aber nicht allzu sehr diesen Punkt urgieren. Mag auch eventuell ein abnorm hoher Druck eine geringfügige Bluteindickung verursachen können, so bleibt doch die Haupttatsache zu Recht bestehen, daß innerhalb der physiologischen Grenzen eine reine Drucksteigerung kein Mittel zum Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen ist, Flüssigkeitsaustritt aber zustande kommt, sobald die Vorgänge, welche die Organtätigkeit ausmachen, geweckt worden sind.

Zusammenfassende Betrachtung über die Permeabilität der Gefäße.

Die Ergebnisse der Untersuchung über die Permeabilität der Gefässe lassen sich leicht in Kürze zusammenfassen. Im Vordergrunde steht die Tatsache, daß die Organtätigkeit einen sehr merklichen Flüssigkeitsaustritt aus den Capillaren bewirkt. Dieser Flüssigkeitsaustritt ist sowohl am Gesamtblut durch Zunahme des Gehalts an Trockensubstanz oder an Hämoglobin wie auch am Serum durch Zunahme des Eiweiß- oder Trockengehaltes nachweisbar. Mechanische Erhöhung des Capillardrucks innerhalb desjenigen Umfanges, wie er im Organismus vorkommt, bedingt keine Änderung in der Zusammensetzung des Gesammtblutes oder des Serums. Die Filtration ist also ein Faktor, der unter physiologischen Verhältnissen keine Rolle spielt. Ein direkter Einfluß der Vasodilatatoren auf die Gefäßpermeabilität existiert nicht.

Diese Tatsachen sind nicht allein an sich wichtig, sondern sie sind auch von Interesse, wenn sie im Zusammenhange mit einer Reihe von physiologischen Vorgängen betrachtet werden, an deren Ablauf die Permeabilität der Gefäße als integrierender Bestandteil Anteil nimmt. Wie ich oben ausgeführt habe, ist das Verständnis der Sekretion, der Lymphbildung und der Resorption unter anderem dadurch so erschwert, daß unsere Kenntnis der dabei beteiligten Permeabilität der Gefäße keine große ist, wenig sich auf direkte Untersuchung stützen konnte

und häufig ergänzt wurde durch vorläufig rein hypothetische Annahmen. Der Nachweis, daß Organtätigkeit sofort einen großen Flüssigkeitsaustritt aus den Capillaren hervorruft, ist eine neue Stütze für den Satz, daß der primäre Prozeß bei den Vorgängen der Sekretion und der Lymphbildung der in den spezifischen Zellen sich abspielende ist. Bei der Sekretion ist dieser Satz ziemlich allgemein anerkannt, wenn auch nicht überall die hieraus sich ergebenden Konsequenzen folgerichtig gezogen worden sind. Denn wenn die Vorgänge, welche im Gefolge der Organtätigkeit auftreten, hinreichen, um den erforderlichen Flüssigkeitsaustritt zu veranlassen, so ist die Mitwirkung eines gesteigerten Capillardruckes zum mindesten überflüssig. Weniger anerkannt ist der Satz in der Lehre von der Lymphbildung. Ich habe in eine Reihe von Arbeiten zusammen mit meinen Mitarbeitern die Theorie vertreten, daß das primäre bei der Lymphbildung die Organtätigkeit sei, d. h. daß die Stoffwechselprozesse, welche die Organtätigkeit ausmachen, gleichzeitig die Bildung der Lymphe anregen oder auslösen. Gerade an der Speicheldrüse war dieser Zusammenhang leicht zu demonstrieren. Das letzte Glied der Kette, der Anteil der Gefäßpermeabilität an der Lymphbildung, fehlte noch. Barcroft hat in seiner oben zitierten Arbeit zuerst diese Lücke ausgefüllt, indem er zeigte, daß der Wasserverlust des Blute in der Speicheldrüse während der Sekretion größer ist, als der Menge des abgesonderten Speichels entspricht. Das, was mehr an Wasser verloren wird, steht zur Abfuhr durch die Lymphe zur Verfügung. Hatte somit schon Barcroft gezeigt, daß die Veränderungen der Blutzusammensetzung während der Speicheldrüsentätigkeit durchaus im Einklang mit dem Nachweis vermehrter Lymphbildung während derselben stehen, so war doch dadurch noch nicht der Faktor klargelegt, durch den der Flüssigkeitsaustritt zustande kam. Er hätte ganz gut nach der früheren Ludwigschen und dann von Starling und Cohnstein aufgenommenen Theorie durch Filtration oder nach der Heidenhainschen Theorie durch eine spezifische Aktion der Capillarendothelien infolge der Dilatatorenreizung bewirkt sein können. Durch meine Versuche aber ist bewiesen worden, daß weder die rein mechanische Drucksteigerung, noch die Dilatatorenreizung für sich imstande ist, in den Capillaren Flüssigkeits-

austritt zu veranlassen. Außerdem ist dadurch, daß die Konzentrierung des Serums und nicht bloß des Gesamtblutes nachgewiesen wurde, ein genauerer Einblick in die Beschaffenheit der austretenden Flüssigkeit ermöglicht worden. Als Faktoren, die den Flüssigkeitsaustritt, also die Bildung von Gewebsflüssigkeit bedingen, bleiben somit nur übrig osmotische und Diffusionsvorgänge, welche als Folge der spezifischen Tätigkeit der Drüsenzellen eintreten. Es ist neuerdings von einem Autor (Carlson) die vermehrte Lymphbildung bei der Speicheldrüsentätigkeit vermißt worden, von einem anderen Autor (d'Errico) im Gegenteil die vermehrte Lymphbildung sogar gesehen worden, wenn die spezifische Tätigkeit der Drüsenzellen durch Gifte ganz aufgehoben war. In diesem erstaunlichen Widerspruch der Erfahrungen liegt schon offenkundig dargetan, daß entweder die eine oder beide Beobachtungen nicht richtig sind. Was die Beobachtung von d'Errico anbetrifft, daß bei ausgeschalteter Speicheldrüsentätigkeit vermehrte Lymphbildung möglich sei, so werde ich in einer anderen Arbeit Gelegenheit haben, zu zeigen, daß der von d'Errico beobachtete Lymphfluß mit normaler Lymphbildung nichts zu tun hatte, sondern ganz anderen Ursachen entsprang. Der Beobachtung von Carlson stehen nicht allein meine und Barbèras, sowie Bainbridges positive Beobachtungen gegenüber, sondern auch jetzt der von mir erbrachte Nachweis, daß in den allerersten Momenten der Speicheldrüsentätigkeit ein sehr großer Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen stattfindet. Daß also vermehrte Bildung von Gewebsflüssigkeit vorhanden ist, steht jetzt durch einen direkten und deshalb unzweideutigen Beweis fest. Bildung von Gewebsflüssigkeit ist nicht identisch mit Bildung von Lymphe, wie ich es oft betont habe. Aber angesichts der Tatsache, daß unter physiologischen Bedingungen bei Organtätigkeit vermehrte Lymphbildung beobachtet wurde, daß ferner, wiederum aus physiologischen Gründen, eine Hand in Hand mit der Organtätigkeit einhergehende Lymphbildung von vornherein die einfachste und mit allen in Betracht kommenden Erscheinungen am meisten in Einklang stehende Annahme ist, darf wenigstens für die Speicheldrüse behauptet werden, daß mit einer durch Organtätigkeit vermehrten Bildung von Gewebsflüssigkeit auch eine solche von eigentlicher Lymphe eintritt. Für diejenigen

Forscher, welche überhaupt diese Trennung von Gewebsflüssigkeit und Lymphe nicht machen, ist die vorangehende Argumentation überflüssig und der definitive Beweis schon durch den Nachweis des Flüssigkeitsaustrittes aus den Gefäßen erbracht.

Meine Methode der Untersuchung des Serums gestattet auch eine Aussage über die Zusammensetzung der Flüssigkeit, welche aus den Gefäßen der Speicheldrüse während der durch Chordareizung angeregten Tätigkeit austritt. Da das Serum sehr viel reicher an Eiweiß wird, ist eine eiweißarme Flüssigkeit ausgetreten. Für die Gefäße der Speicheldrüse wäre somit der direkte Nachweis erbracht, daß sie wenig permeabel für Eiweiß sind. Noch weniger präjudizierend, wohl auch zutreffender wäre es vielleicht, zu sagen, daß während der Absonderung von Chordaspeichel keine Zustandsänderungen in der Gewebsflüssigkeit eintreten, welche einen Übertritt von Eiweiß aus den Gefäßen nach sich ziehen. Durch die refraktometrische Untersuchung des venösen Serums aus den einzelnen Organen unter verschiedenen Bedingungen wird es möglich sein, die viel umstrittene Frage von der Permeabilität der Capillaren für Eiweiß zu studieren. Derartige Untersuchungen sind von mir schon in Angriff genommen, und es soll über dieselben später berichtet werden. Auch in bezug auf die quantitativen Verhältnisse wird es möglich sein, mit Hilfe der refraktometrischen Bestimmung und der Anwendung eines geeigneten Organes Aufschluß zu erhalten. Es bedarf dazu nur der Kenntnis der Eiweißkonzentration im Serum, der Menge ausgeflossenen Blutes und der Ermittelung des Volumens des Serum im arteriellen und venösen Blute. Da ich vorläufig das Volum des Serums nicht bestimmt habe, kann ich nur eine Überschlagsrechnung geben, die aber auch nicht ohne Interesse ist. Bei starker Speichelabsonderung nimmt der prozentische Eiweißgehalt des venösen Serums in einer Minute z. B. in Versuch 27 von 6,4% auf 8,4% zu. Diese Zunahme käme zustande, wenn das durch die Drüse strömende Blut, bzw. Plasma ein Viertel seines Flüssigkeitsvolumens verlöre. Bedenkt man, wie große Blutmengen bei Chordareizung in einer Minute durch die Drüse eilen, und vergleicht man mit ein Viertel dieser Menge die durch den Speichel in einer Minute bekanntermaßen abgegebene Flüssigkeitsmenge, so erkennt man, daß ein ganz merklicher Bruchteil der aus den Capillaren ausgetretenen

Flüssigkeit einen anderen Weg einschlagen muß, nämlich den Lymphweg.

Es ist wohl gestattet, die gewonnenen Erfahrungen zu verwerten für den Versuch einer Vorstellung über den Mechanismus, durch den der Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen während der Drüsentätigkeit bewerkstelligt wird. Derselbe muß durch die Endothelzellen selbst geschehen und nicht durch gröbere Öffnungen, die etwa durch den erhöhten Capillardruck oder sonst eine Wirkung der Gefäßerweiterer entstehen sollen. Denn bei gröberen Öffnungen müßte notwendigerweise Eiweiß in merklichen Mengen aus dem Plasma austreten, was, wie ich nachgewiesen habe, nicht geschieht. Sodann verursacht weder erhöhter Capillardruck noch Gefäßdilatation innerhalb physiologischer Grenzen einen Flüssigkeitsaustritt, fehlt also die Voraussetzung für die Annahme einer Lockerung des Gefüges der Endothelzellen. Die Vermutungen über grob mechanische Mittel, durch welche der Flüssigkeitsaustritt aus den Capillaren geschehen soll, wie sie von einigen Autoren, z. B. Overton, geäußert worden sind, finden in den experimentell nachgewiesenen tatsächlichen Verhältnissen keine Unterlage. Der Durchtritt der Flüssigkeit durch die Capillarendothelien könnte verursacht sein durch Stoffe, welche die Permeabilität der Gefäßwände verändern und die bei der Tätigkeit der spezifischen Zellen entstehen. Obwohl diese Vorstellung möglich ist und auch schon zur Diskussion gestellt wurde (auch von mir selbst), ist sie nicht die einfachste, weil sie manche Hilfsvorstellung nötig hat. Es handelt sich im vorliegenden Falle um eine Permeabilität für gewisse und nicht für alle Stoffe. Nun ist es nicht schwer anzunehmen, daß eine Substanz existiere, welche die allgemeine Permeabilität der Capillarendothelien ändere, aber eine selektive Änderung der Permeabilität würde auch eine Vielheit von Substanzen erfordern. Für jeden Einzelfall wäre eine besondere Substanz nötig. Wir geraten hierbei ganz in das Gebiet des Hypothetischen, und wenn ich auch ausdrücklich die Annahme besonderer Permeabilitätsveränderer nicht ablehnen möchte, die Vorstellung sogar weiterer experimenteller Prüfung für fähig halte (ich habe schon seit längerer Zeit diesbezügliche Versuche im Gange), so erscheint mir doch eine andere Vorstellung hier die einfachere und genügend, alle Vorgänge zu erklären. Os-

mose und Diffusion würden hier genügen, um gerade den Flüssigkeitsaustritt aus den Capillaren zu bewerkstelligen, welcher tatsächlich beobachtet wurde. Bei der Erregung und Tätigkeit der Speicheldrüsenzellen kommt es erstens zu Verlust von Wasser und Salzen auf dem Wege des Sekretes, zweitens zur Bildung von Stoffwechselprodukten infolge von Prozessen, die erforderlich sind, um die Energie für die mannigfachen Leistungen, aus denen die Drüsentätigkeit besteht, zu liefern. Hierdurch entstehen Veränderungen in der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit, woraus wiederum osmotische und Diffusionspotentiale erwachen, die den Flüssigkeitsaustritt aus den Capillaren zur Folge haben.

Die hier entwickelte Vorstellung genügt, wie es scheint, für den Flüssigkeits- und Stoffaustausch aus den Capillaren der Speicheldrüse. Daß sie genügt, ist noch kein absoluter Beweis für ihre Richtigkeit. Es wird weiterer Studien an anderen Organen bedürfen, um zu sehen, ob der Flüssigkeits- und Stoffaustritt aus den Capillaren nach denselben Grundsätzen geregelt sich auffassen läßt wie in der Speicheldrüse oder nach anderen. Namentlich bei solchen Organen, welche im Blut spärlich vorkommende Stoffe in viel stärkerer Konzentration auslesen, wird es der Kritik bedürfen. Eine allgemeine Theorie der Permeabilität der Gefäße wird erst möglich sein, wenn Erfahrungen über andere Organe als bloß die Speicheldrüse vorliegen. Ich habe, wie gesagt, die Erforschung der Permeabilität der Capillaren anderer Organe mit den von mir oben geschilderten Methoden in Angriff genommen und werde erst nach deren Publikation auf den Versuch einer allgemeinen Theorie der Gefäßpermeabilität zurückkommen. Dann wird auch Gelegenheit sein, von einem etwas allgemeinerem Standpunkte aus in die Analyse der Prozesse, welche im engsten Zusammenhange mit der Permeabilität der Capillaren stehen, einzutreten.

Filtration ist kein Akt, der unter physiologischen Bedingungen eine Rolle spielt. Bei der großen Rolle, welche man geneigt ist, bei allen möglichen physiologischen Vorgängen die Filtration eine Rolle spielen zu lassen, ist es von Wichtigkeit gewesen, streng direkt an den Blutgefäßen selbst den Nachweis zu führen. Die Harnabsonderung und die Lymphbildung sind, abgesehen von den Arbeiten von Heß und Erb, diejenigen

Vorgänge, welche mit Vorliebe in Zusammenhang gebracht werden mit Filtration aus den Gefäßen. Es ist klar, daß die Beweise für die Filtrationstheorie, welche auf dem sehr indirekten Wege der Zergliederung komplizierter Akte gewonnen wurden, zurückstehen müssen, nachdem auf direktem Wege sich hat demonstrieren lassen, daß Druckschwankungen innerhalb der physiologischen Grenzen keinen Flüssigkeitsaustritt veranlassen, und das noch dazu an einem Orte, wo an und für sich die Bedingungen für Filtration sehr günstig wären. Der Filtrationstheorie in der Lehre von der Harn- und Lymphbildung wird hierdurch der Boden entzogen. Die angeblichen Beweisen, welche, soweit sie Tatsachen sind, hohes Interesse erfordern, werden durch die Kritik eine andere Beleuchtung zu erfahren haben. In der neueren Literatur erfreuen sich von seiten der Anhänger mechanischer Vorstellungen trotz der Einwände, welche gegen dieselben erhoben wurden, namentlich gewisse Versuche von Starling, in denen er einen Zusammenhang zwischen Lymphbildung und Capillardruck auf Grund des sinnreichen von ihm und Bayliss begründeten Verfahrens der Messung des Capillardrucks konstatierte, der Anerkennung und werden von einzelnen Autoren geradezu als Hauptstützen der Filtrationstheorie betrachtet. Ich will hierauf an dieser Stelle nicht eingehen, erstens, weil ich es in dieser Arbeit nur mit direkten Beweisen für oder gegen Filtration aus den Blutgefäßen zu tun hatte, und zweitens, weil ich demnächst an anderer Stelle Untersuchungen von meiner Schülerin Madame Cuttat und mir veröffentlichen werde, in denen erneut gezeigt wird, daß zwischen Capillardruck und Lymphbildung nicht die nach der mechanischen Theorie geforderten Beziehungen herrschen. Wenn auch nach der direkten Widerlegung der Filtration unter physiologischen Bedingungen dieser Sachverhalt zu erwarten stand, verleiht doch bei so komplizierten Erscheinungen erst die experimentelle Bekräftigung die entscheidende Sicherheit.

Schließlich ist zum ersten Male in meinen oben mitgeteilten Versuchen experimentell die Frage geprüft worden, ob die Vasodilatatoren etwa einen, von dem Capillardruck und der Organtätigkeit unabhängigen, spezifischen Einfluß auf die Permeabilität der Capillaren besitzen. Mit der Verneinung dieser Frage ist zugleich ein Beitrag zu dem seit Heidenhains be-

deutsamer Anregung viel diskutierten Problem des spezifischen Scheidevermögens der Capillarendothelien geliefert. Hätte sich ein Einfluß der Gefäßerweiterung auf die Permeabilität ergeben, so wäre das eine Stütze für die Heidenhainsche Anschauung gewesen. Gefäßerweiterung kommt in den tätigen Organen auf zwei Weisen zustande, entweder durch eigentliche gefäßerweiternde Nerven oder durch Stoffwechselprodukte, die bei der Tätigkeit gebildet werden. Die Annahme einer Art Sekretion durch die Capillarendothelien schließt in sich die Notwendigkeit, einen jeweiligen Antrieb zu diesem Scheidevermögen vorauszusetzen. Nichts liegt wohl näher, als in den Mitteln, welche zur Gefäßerweiterung dienen, auch die hypothetischen Anreger zur Auslese durch die Capillarendothelien zu sehen. Deshalb betrachte ich den Nachweis, daß die Gefäßerweiterer an sich die Permeabilität nicht zu beeinflussen vermögen, als ein neues schwerwiegendes Moment gegen die Annahme einer Art Sekretion durch die Gefäßwände. Die bloße Gefäßerweiterung an sich liefert keinen Beitrag zu den stofflichen Veränderungen, welche die Tätigkeit der Organe und Gewebe ausmachen. In dieser Hinsicht besteht eine gewisse Analogie zwischen der Einflußlosigkeit der Gefäßerweiterung auf die Permeabilität und der im ersten Teil dieser Arbeit dargetanen Möglichkeit, in der Niere Gefäßerweiterung und spezifische Drüsentätigkeit völlig voneinander zu trennen.

Die Rolle, welche die Gefäßerweiterer, seien es nun nervöse oder chemische, im Organismus spielen, erscheint jedoch auf Grund der hier berichteten Tatsachen in einem neuen Lichte. Von jeher wurde angenommen, daß die Gefäßerweiterung dazu dient, um für die Unterhaltung der Tätigkeit der Organe und Gewebe das erforderliche vermehrte Material herbeizuschaffen und eventuell auch gewisse Stoffwechselprodukte beschleunigt zu entfernen. Wir haben nun gesehen, daß in einer außerordentlich kurzen Zeit in einem tätigen Organe eine sehr merkliche Konzentrierung des Gesamtblutes und des Serums eintritt. Hierdurch wachsen aber die Widerstände für den Blutstrom, indem die Viskosität stark anwächst. Die wirksame Regulation hiergegen geschieht durch die Gefäßerweiterung; die Erweiterung der Strombahn hebt den Einfluß der erhöhten Viskosität auf. Die Gefäßerweiterung stellt sich daher von

einem neuen Gesichtspunkte aus als ein mechanisches Regulationsmittel der Kreislaufsverhältnisse im Organismus dar. Eine nähere Betrachtung lehrt auch, daß gerade dort die stärkste Gefäßerweiterung vorgesorgt ist, wo ein ergiebiger Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen physiologisches Vorkommnis ist. Wo, hiervon abgesehen, sonst noch Gefäßdilatation vorkommt, dient sie ausgesprochen einer mechanischen Funktion, wie z. B. im Nervus erigens. Wegen ihrer ausgesprochenen Befähigung, rein mechanische und nicht chemische Regulatoren zu sein, beobachten wir auch, daß die Gefäßdilatatoren öfters als Regulationsmittel in Anspruch genommen werden, ohne daß in dem von der Gefäßdilatation betroffenen Organ ein Bedürfnis vorläge. Ein recht typisches Beispiel hierfür ist die von Bayliss und mir nachgewiesene reflektorische Erregung der Chorda auf Depressorreiz. Die reflektorische Erregung der Dilatatoren im Interesse der mechanischen Regulation, die entfernten Orten zugute kommt, enthält an sich schon einen Fingerzeig, daß die Gefäßerweiterung schwerlich die Permeabilität der Gefäße ändern könne. Durch den direkten experimentellen Beweis, daß sie tatsächlich keinen Einfluß auf die Permeabilität der Gefäße hat, ist die Einsicht in den biologischen Zusammenhang der Erscheinungen auf einen sicheren Boden gestellt.

Zusammenfassung des Inhalts der Arbeit.

Den wesentlichen Inhalt der Arbeit fasse ich am Schlusse kurz zusammen, soweit nicht innere Gründe eine Zusammenfassung verbieten.

Einleitung. Es wird der Begriff der physiologischen Permeabilität aufgestellt und analysiert und gezeigt, daß die bisherigen physikalisch-chemischen Grundlagen der Permeabilitätserscheinungen nicht ausreichen.

Teil I. Das Scheidevermögen der Drüsenzellen.

1. Es wird eine kurze Skizze der allgemeinen Physiologie der Sekretion gegeben. In derselben wird auf Grund der beobachtbaren Tatsachen eine Zergliederung der Drüsentätigkeit in mehrere Akte vorgenommen. Jeder einzelne Akt besteht aus einem in der Zelle sich abspielenden Vorgang, der entweder

durch Energieverbrauch oder durch morphologisches Substrat zum Ausdruck gelangt.

2. Die bloße Veränderung der Blutzusammensetzung an Substanzen, die im Blute vorkommen, hat nur geringen Einfluß auf deren Ausscheidung durch die Speicheldrüse. Der Kochsalzgehalt des Speichels wird durch Vermehrung des Kochsalzgehalts des Blutes auch bei intensivster Pilocarpinwirkung zwar merklich, aber nur innerhalb enger Grenzen vermehrt, der Gehalt des Speichels an Phosphaten, Sulfaten und Carbonaten, auch bei großer Vermehrung im Blute, jedoch garnicht. Traubenzucker, der in der Norm durch den Speichel nicht ausgeschieden wird, wird es auch nicht bei einer sehr großen Steigerung der Zuckerkonzentration im Blute und starker Pilocarpinspeichelung.

3. Saponin, ein Lipoide lösendes Gift, hat zwar eine deutliche Wirkung auf die Nierensekretion, indem die Harnabsonderung vermehrt wird. Jedoch versagt Saponin sowohl als Mittel zur Beeinflussung der Speichelsekretion wie zur Gallenabsonderung, und zwar zu einer Zeit, wo die Nierenwirkung sehr ausgeprägt ist und andererseits keine Schädigung der Speicheldrüse, geprüft an der Chordaerregbarkeit, vorhanden ist. Von den obengenannten Substanzen tritt keine in irgendwie veränderter Weise durch die Speicheldrüsen aus. Die Tatsache, daß Saponin zwar auf die Niere, aber nicht auf die Speicheldrüse und die Leber wirkt, lehrt, daß für einen Komplex sehr wichtiger Drüsen die Lipoidschicht der Zellen keine wesentliche Rolle spielen kann.

4. Die Ausscheidung des Zuckers durch Drüsen wird in Zusammenhang mit der Frage nach den Bindungsverhältnissen des Zuckers im Blute besprochen. Der Zucker wird als frei gelöst im Blute angenommen. Es wird gezeigt, daß der Zucker nicht etwa deshalb durch die Speicheldrüse nicht ausgeschieden wird, weil sie „impermeabel" für Zucker sei, sondern weil ihr das „Scheidevermögen" für Zucker fehle.

5. Es wird eine Hypothese über die Sekretionsvorgänge aufgestellt. Es wird, im Anschluß an Eulers Fermenthypothese, angenommen, daß in den Drüsenzellen Sammler oder Condensatoren für die in den Sekreten ausgeschiedenen Moleküle beziehentlich Ionen vorhanden sind. Der Prozeß der Aufnahme und Abgabe durch diese Sammler ist mit Energie-

verbrauch verknüpft und es läßt sich das Massenwirkungsgesetz und die Phasenregel auf denselben anwenden. Auch die Absonderung von Wasser geschieht durch einen aktiven Vorgang in den Drüsenzellen. Es wird eine Erklärung für die von einander ganz unabhängige Absonderung von Wasser und gelösten Bestandteilen gegeben. Die Granula spielen eine wesentliche Rolle beim Absonderungsvorgang.

6. Die Ausscheidungsweise der einzelnen Stoffe durch die Speicheldrüse ist zwar nicht mechanisch, wohl aber biologisch verständlich unter dem Gesichtspunkte, daß eine Schädigung der Verdauungsfermente und eine übermäßige Beanspruchung des Geschmacks vermieden wird.

7. Sehr kurzdauernde Abklemmung der Nierenarterie hebt auf längere Zeit die Harnabsonderung auf. Dieselbe kann auch nicht durch spezifische Diuretica wiedergeweckt werden, obwohl, wie in der Norm, Gefäßerweiterung eintritt. Es gelingt also, Gefäßwirkung und spezifische Zelltätigkeit in der Niere voneinander gänzlich zu trennen. Die theoretische Bedeutung dieser Tatsache, vornehmlich mit Rücksicht darauf, daß die Gefäßerweiterung nicht das Wesentliche bei der Diurese sei, wird besprochen.

Teil II. Die Permeabilität der Wände seröser Höhlen.

1. Es wird gezeigt, daß nach Blutentzug eine vermehrte Resorption von Eiweiß aus der Bauchhöhle stattfindet.

2. Der von Roth angegebene Modus der Eiweißresorption aus serösen Höhlen wird in der überwiegenden Mehrzahl nicht gefunden. Hingegen stehen die Beobachtungen im Einklang mit denjenigen von Orlow, wonach die Zellen der serösen Höhlen sich aktiv an der Resorption beteiligen.

3. Wird nach einem Blutentzug zum Ersatz statt Kochsalzlösung isotonische Traubenzuckerlösung intravenös injiziert, so kommt es zu einem verminderten Austritt von Kochsalz aus dem Blute in eine kochsalzarme, in die Bauchhöhle eingebrachte Flüssigkeit, obwohl der Kochsalzgehalt des Blutes stets viel höher ist. In dieser Tatsache liegt ein Anzeichen für einen Regulationsvorgang auch in den serösen Höhlen vor.

4. Die theoretische Bedeutung der Nichtbestätigung von Roths Anschauungen für das Problem der Permeabilität der Capillaren wird erörtert.

Teil III. Die Permeabilität der Gefäßwände.

1. Es wird eine neue Methode zur Untersuchung der Permeabilität der Gefäße beschrieben.

2. Es wird an der Speicheldrüse gezeigt, daß während der Absonderung nicht allein der Gehalt an Trockensubstanz im Gesamtblute, sondern auch im Serum des aus der Drüse abfließenden Venenblutes zunimmt. Die Zunahme im Serum kommt wesentlich auf Rechnung des Eiweiß, wie die refraktometrische Bestimmung ergibt.

3. Hoher, durch Aortenkompozession in der Speicheldrüse rein mechanisch gesteigerten Capillardruck bewirkt keine Filtration aus den Capillaren.

4. Auch in anderen Gegenden bewirkt die rein mechanische Erhöhung des Capillardrucks keine Konzentrationzunahme von Blut oder Serum.

5. In der durch Atropin vergifteten Drüse bewirkt Chordareizung zwar starke Gefäßerweiterung, aber keine Veränderung in der Zusammensetzung des Blutes. Hieraus ergibt sich nicht allein, wie schon aus Nr. 4, daß innerhalb der physiologischen Grenzen erhöhter Capillardruck keine Filtration bewirkt, sondern auch, daß die gefäßerweiternden Nerven keinen Einfluß auf die Permeabilität der Gefäße haben. Es ist also nur die Organtätigkeit, welche unter physiologischen Bedingungen die Zusammensetzung des Blutes zu ändern vermag.

6. Die Ergebnisse von Heß und Erb, welche anscheinend eine Filtration nachweisen konnten, werden auf Adrenalinwirkung zurückgeführt. Die Drucksteigerung allein bewirkt unter physiologischen Verhältnissen keine Filtration.

7. Die hier gewonnenen neuen Erfahrungen über die Permeabilität der Gefäße werden in ihrer Bedeutung für die Lehre von der Sekretion und Lymphbildung gewürdigt. Es wird gezeigt, daß jedenfalls in einem Organ, der Speicheldrüse, der Flüssigkeits- und Stoffaustausch zwischen Blut- und Gewebsflüssigkeit ausschließlich durch die infolge der Drüsenzellentätigkeit geschaffenen osmotischen und Diffusionspotentiale ge-

regelt wird. Weder Filtration noch spezifische Aktion der Capillarendothelien haben hieran einen Anteil.

8. Die Gefäßerweiterung dient nicht allein zur Herbeischaffung des Materials für die mehr verbrauchenden tätigen Organe, sondern auch zur Kompensierung der infolge der Eindickung des Blutes in tätigen Organen gestiegenen Viskosität des Blutes. Die Gefäßerweiterer sind also wesentlich mechanische Regulatoren der Kreislaufsverhältnisse, nicht aber beteiligt an den spezifischen Vorgängen.

Beitrag zur Antikörperentstehung.

Von

Arthur F. Coca.

(Aus der Biologischen Abteilung des Krebsinstituts in Heidelberg.)

(Eingegangen am 15. September 1908.)

Die Antigene besitzen die Eigenschaft, sich mit den zugehörigen Antikörpern, zu deren Entstehung sie Veranlassung gaben spezifisch zu vereinigen. Es lag nahe, diese Fähigkeit auch für die Bildung der Antikörper verantwortlich zu machen und in der Tat konnte auch gezeigt werden, daß manche Antigene denen man durch Zusatz von Immunkörpern die Eigenschaft, Immunkörper zu binden, genommen hat, im Tierkörper keine Immunkörperbildung mehr veranlassen.

Diese Anschauung fand den einfachsten Ausdruck in der Seitenkettentheorie. Ehrlich nahm an, daß die Antikörperbildung durch einen Prozeß eingeleitet wird, der der Reaktion des Antigens mit dem Antikörper vollkommen entspricht. Das Antigen wird von Rezeptoren des Protoplasmas gebunden. Diese Bindung veranlaßt die Überproduktion und Loslösung der Rezeptoren und diese sind es, welche im Blute als Antikörper funktionieren.

Die experimentellen Untersuchungen, welche angestellt wurden, um in den Mechanismus der Antikörperbildung einzudringen, zeigen jedoch, daß bei der Entstehung der Antikörper noch andere Momente zu berücksichtigen sind. Ja, einige Beobachter wollen sogar die Identität von immunkörperbindender und immunkörperauslösender Substanz in Frage stellen.

v. Dungern stellte einige Gesetzmäßigkeiten fest.[1]) Der

[1]) Antikörper, Jena 1903, und Festschrift für Robert Koch 1903.

Zeitpunkt, in welchem die Präcipitine im Blute auftreten, zeigte sich von der ersten Einführung der präcipitablen Substanz abhängig und wurde durch weitere Injektionen nicht wesentlich modifiziert, wenn diese vor dem Erscheinen der Präciptine vorgenommen wurden.

In der späteren Zeit war dagegen eine Abkürzung der Reaktionszeit zu konstatieren. Die einmal vorbehandelten Tiere lieferten den zugehörigen Antikörper rascher und in vermehrter Menge. Diese Modifikation der Antikörperbildung war spezifisch. Sie zeigte sich nicht gegenüber solchen präcipitablen Substanzen, die keine Beziehung zu dem durch die Vorbehandlung erzeugten Präcipitin besaßen.

Die Fähigkeit der Gewebe, die präcipitable Substanz dem Blute zu entziehen, erlitt durch die erste Einführung keine langdauernde Abschwächung und zeigte auch kurze Zeit vor dem Erscheinen des Präciptins keine wesentliche Erhöhung. Nach der Antikörperreaktion konnte in dieser Beziehung ein wesentlicher Unterschied konstatiert werden, auch dann, wenn das Präcipitin aus der Blutbahn verschwunden war. Es stellte sich heraus, daß die präcipitablen Substanzen bei den vorbehandelten Tieren die Blutbahn auch unter solchen Bedingungen verlassen, unter denen sie bei normalen Kaninchen im Blute verharren.

Bruck[1]) fand, daß die Eigenschaft eines Antigens, den zugehörigen Antikörper zu binden, nicht immer genügt, um Antikörperbildung zu veranlassen. Er konnte mit einer Tetanusgiftbouillon, die durch längere Aufbewahrung ihre Giftigkeit vollkommen verloren hatte, aber noch Tetanusantitoxin in Beschlag nahm, nicht mehr immunisieren, während Antitoxin noch entstand, wenn die Giftbouillon noch etwas toxisch war. Er nahm zur Erklärung dieser Erscheinung an, daß die toxophore Gruppe des Toxins notwendig ist um die Zelle zur Antikörperbildung genügend zu reizen.

Bang und Forsmann[2]) beobachteten, daß Blutkörperchenantigene die gewissen Maßnahmen unterzogen waren, noch geringe Hämolysinbildung auslösten, obgleich sie die Hämolyse

---

[1]) Zeitschr. f. Hygiene **46**, 176, 1904.

[2]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 238, 1906.

nicht mehr hemmend beeinflußten. Bang und Forsmann glaubten aus diesem Ergebnis schließen zu können, daß Antigen und immunkörperbindende Substanz verschiedene Körper sind. Sachs[1]) wies demgegenüber auf die Tatsache hin, daß Antigene schon in sehr geringer Menge Antikörper auslösen können, während der Bindungsnachweis eine größere Dose erfordert und denkt ferner an die Möglichkeit, daß an und für sich nicht zugängliche Rezeptoren erst im Tierkörper aufgeschlossen werden. Die Erscheinung kann auch durch die Vielheit der Partialimmunkörper eine ungezwungene Erklärung finden.[2])

Forsmann[3]) beobachtete, daß die Antigene der roten Blutkörperchen unter dem Einfluß von Bakterien aus Kollodiumsäckchen herausdiffundieren können, und stellte ferner fest, daß die im Kollodiumsacke zurückbleibenden Substanzen keine Immunkörperproduktion mehr auslösen und trotzdem noch Immunkörper in erheblicher Menge absorbieren. Er glaubt damit einen neuen Beweis für die Verschiedenheit von immunkörperbindender und immunkörperauslösender Substanz erbracht zu haben.

Bei Untersuchungen mit osmiertem Blute beobachtete ich eine gleichartige Erscheinung die sich jederzeit leicht reproduzieren läßt und daher der Nachprüfung zugänglich ist. Ich möchte darüber kurz berichten.

Es wurden einerseits Versuche mit osmiertem Rinderblute, andererseits mit osmiertem Hühnerserum vorgenommen und zwar deshalb, weil nach der Einführung von gewöhnlichem nicht osmiertem Rinderblute und Hühnerserum von Kaninchen regelmäßig Antikörper gebildet werden.

A. Versuche mit Blutkörperchen.

10 ccm Rinderblut wurden mit physiologischer Kochsalzlösung gut ausgewaschen und in 25 ccm derselben Flüssigkeit aufgeschwemmt. Diese Aufschwemmung wurde dann mit 8 ccm einer 2$^0/_0$ Lösung von Osmiumsäure die auf 20 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung ergänzt war, gemischt.

---

[1]) Lubarch-Ostertags Ergebnisse **11**, Abt. 1, 553.

[2]) Siehe z. B. Ehrlich und Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. **1901**, 21, v. Dungern und Coca, Berl. klin. Wochenschr. **1907**, 46, und vor allem auch v. Dungern, Centralbl. f. Bakt. **34**, 1. Abt. 1903.

[3]) Diese Zeitschr. **9**, 330, 1908.

Nach 15 Minuten erkannte man durch den eigenartigen Geruch der Osmiumsäure, daß sie in dem Gemisch noch in starkem Überschuß vorhanden war. Zur Entfernung der Säure wurden die fixierten Blutkörperchen viermal mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen.

Bei den Bindungsversuchen achtete ich einerseits auf die Agglutinine und andererseits auf die spezifischen hämolytischen Antikörper.

Agglutinationsversuche.

Für diese Versuche wurde ein Serum benutzt (Serum von Kaninchen 199), das in der Menge von $^1/_{10}$ ccm 1 ccm einer 5 % Rinderblutsuspension vollständig zu agglutinieren vermochte; $^1/_{20}$ ccm agglutinierte fast vollständig $^1/_{40}$ ccm mäßig und $^1/_{80}$ ccm gar nicht. 0,2 ccm Kaninchenserum 199 und 2 ccm einer 5 % Aufschwemmung von den osmierten Rinderblutkörperchen wurden gemischt und nach 5 Minuten[1]) die Blutkörperchen von der Flüssigkeit durch Zentrifugieren getrennt. Nachdem dieses Verfahren noch zweimal mit dem Abgusse wiederholt worden war (jedesmal unter Zusatz von 2 ccm der osmierten Blutaufschwemmung), wurde der letzte Abguß mit 1 ccm einer 5 % Suspension von gewöhnlichem Rinderblut gemischt und nach 5 Minuten kurze Zeit zentrifugiert. Nach Abgießen der Flüssigkeit und Zusatz von 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung ließ sich das Sediment durch ganz leises Schütteln wieder aufschwemmen, währenddem das ebenso gewonnene Sediment vom Kontrollröhrchen, in dem sich 1 ccm 5 % gewöhnliches Rinderblut, 0,1 ccm Serum 199 und 6 ccm physiologischer Kochsalzlösung befanden, selbst nach heftigem Schütteln noch als eine einzelne kompakte Masse vereinigt blieb.

Genau derselbe Versuch wurde mit stark osmierten Kaninchenblutkörperchen vorgenommen. Der letzte Abguß zeigte gar keine Abnahme der für Rinderblut spezifischen Agglutinine.

Die spezifischen Agglutinine waren also durch die osmierten Rinderblutkörper quantitativ aufgenommen.

[1]) Eine Reihe Experimente hatte gelehrt, daß die Absorption spezifischer Hämagglutinine durch die entsprechenden Blutkörper fast unmittelbar stattfindet.

Hämolytische Antikörper.

Versuche mit Kaninchenimmunserum Nr. 199.

Zwei Reihen von je 5 Röhrchen wurden angesetzt.

Reihe A { Überall 1 ccm 5% osmiertes Rinderblut, absteigend Serum 199 ($^1/_2$ Stunde bei 58° inaktiviert) $^1/_{10}$ ccm bis $^1/_{160}$ ccm.

Reihe B { Überall 1 ccm 5% gewöhnliches Rinderblut, absteigend inaktives Serum 199 $^1/_{10}$ ccm bis $^1/_{160}$ ccm.

Nach $1^1/_2$ Stunden bei Zimmertemperatur wurden sämtliche Röhrchen zentrifugiert und die Flüssigkeiten getrennt abgegossen. Zu jedem Abgusse wurden dann 0,1 ccm normales Kaninchenserum und 1 ccm 5% gewöhnliches Rinderblut zugefügt. Nach 2 Stunden bei 37° und 18 Stunden bei Zimmertemperatur war die Hämolyse in beiden Reihen gleich, und zwar in den ersten drei Röhrchen entsprechend $^1/_{10}$, $^1/_{20}$ und $^1/_{40}$ ccm komplette, in den letzten zwei gar keine.

Dieser Versuch wurde mehrmals wiederholt und auch so vorgenommen, daß die Abgüsse nicht gleichzeitig mit dem komplementhaltigen Serum auf hämolytische Funktion geprüft wurde. Das Serum 199 enthielt nämlich verhältnismäßig viel komplementhemmende Substanzen. Wurde es gleichzeitig mit $^1/_{10}$ ccm des komplementhaltigen Serums zugesetzt, war zur kompletten Hämolyse $^1/_{160}$ ccm notwendig; wurde das komplementhaltige Serum dagegen erst nachträglich zugefügt, nachdem die von den Blutkörperchen nicht gebundenen Substanzen wieder abzentrifugiert waren, so reichte schon $^1/_{2560}$ ccm aus. Auch bei dieser Art der Prüfung verhielten sich die Osmiumblut-Abgüsse ebenso wie die Normalblut-Abgüsse — $^1/_{1280}$ ccm löste fast komplett in beiden Reihen.

Versuch mit Kaninchenimmunserum 21.

Drei Reihen wurden angesetzt.

Reihe A { Überall 1 ccm 5% gewöhnliches Rinderblut, absteigend Kaninchenserum 21 ($^1/_2$ St. bei 58° inaktivirt) $^1/_{40}$ ccm, $^1/_{80}$ ccm usw. bis $^1/_{640}$ ccm.

Reihe B { Überall 1 ccm 5% osmiertes Rinderblut, absteigend inaktives Kaninchenserum 21 $^1/_{40}$ ccm bis $^1/_{640}$ ccm.

Reihe C { Überall 1 ccm 5% osmiertes Kaninchenblut, absteigend inaktives Kaninchenserum 21 $^1/_{40}$ ccm bis $^1/_{640}$ ccm.

Nach $1^1/_2$ Stunden wurden alle Röhrchen zentrifugiert und die Flüssigkeiten getrennt abgegossen. Die zurückbleibenden Sedimente werden als erste Sedimente bezeichnet werden. Zu den Abgüssen wurde überall 1 ccm 5% gewöhnliches Rinderblut zugesetzt. Nach weiteren $1^1/_2$ Stunden wurde nochmals zentrifugiert und die Flüssigkeiten weggegossen. Zu diesen zweiten Sedimenten sowie zu den ersten Sedimenten von Reihe A wurden dann überall 0,15 ccm normales Kaninchenserum und 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung zugefügt und die Blutkörperchen gut aufgeschüttelt. Nach zwei Stunden bei 37° und 20 Stunden bei Zimmertemperatur war die Hämolyse der

ersten Sedimente von Reihe A bei $^1/_{40}$, $^1/_{80}$ und $^1/_{160}$ komplett, $^1/_{320}$ fast komplett, $^1/_{640}$ fast komplett; zweiten Sedimente von Reihe C bei $^1/_{40}$, $^1/_{80}$ und $^1/_{160}$ komplett, $^1/_{320}$ fast komplett, $^1/_{640}$ sehr stark; die Hämolyse der zweiten Sedimente von Reihe A bei $^1/_{40}$ und $^1/_{80}$ komplett, $^1/_{160}$ stark, $^1/_{320}$ deutlich, $^1/_{640} = 0$; die Hämolyse der zweiten Sedimente von Reihe B genau wie bei den zweiten Sedimenten von Reihe A. Bei ähnlichen Versuchen mit Serum "O" war die Absorption der hämolytischen Antikörper etwas geringer durch osmiertes Rinderblut als durch gewöhnliches Rinderblut. In diesem Falle lösten die Abgüsse nach dem Kontakt mit osmiertem Blute $^1/_{10}$ komplett, $^1/_{20}$ mäßig, $^1/_{40} = 0$; nach dem Kontakt mit gewöhnlichem Blute $^2/_{10}$ komplett, $^1/_{10}$ mäßig, $^1/_{20} = 0$; während nach entsprechender Behandlung mit osmiertem Kaninchenblute und osmiertem Hühnerblute noch die Abgüsse von $^1/_{40}$ total lösten. Über derartige Unterschiede braucht man sich nicht zu wundern, wenn man bedenkt, daß die hämolytischen Immunsera nicht aus einheitlichen Substanzen zusammengesetzt zu sein brauchen.

Alle zu diesen Versuchen benutzten Sera waren übrigens durch leicht osmiertes Rinderblut dargestellt (0,6 ccm 2% Osmiumsäure zu 10 ccm Rinderblut).

Die Bindungsversuche führten also zu dem Ergebnis, daß stark osmierte Blutkörper noch bindungsfähig für spezifische Hämolysine sind.

Immunisierungsversuche.

Das osmierte Rinderblut, das zu den Bindungsversuchen diente, wurde in der Menge von 10 ccm in die Bauchhöhle eines Kaninchens injiziert. Nach acht Tagen wurde das unerwärmte Serum des Tieres auf hämolytische Funktion untersucht. Für sich allein in einer Dose von $^{8}/_{10}$ ccm löste es 1 ccm 5 $^{0}/_{0}$ Rinderblut nicht einmal spurweise; dagegen 1 ccm 5 $^{0}/_{0}$ spezifisch sensibilisiertes Rinderblut in einer Dose von $^{1}/_{20}$ ccm komplett, genau wie ein anderes zur Kontrolle dienendes normales Kaninchenserum. Drei andere Kaninchen, die mit etwas weniger stark osmiertem Rinderblute behandelt waren, lieferten Sera, die in einer Dose von $^{8}/_{10}$ ccm in einem Falle $^{4}/_{10}$ ccm, 1 ccm 5 $^{0}/_{0}$ Rinderblut spurweise hämolysierten. Es ist hier wohl anzunehmen, daß die kleinere Menge Osmiumsäure (statt 8 ccm 4 ccm einer 2 $^{0}/_{0}$igen Lösung zu 10 ccm Rinderblut) verbraucht wurde, ehe sie in die Mitte der Blutkörperchen eingedrungen war. Diese drei Tiere erhielten das osmierte Blut in die Ohrvene eingespritzt.

B. Versuche mit Hühnerserum.

Es wurden 20 ccm frisches Hühnerserum und 8 ccm 2 $^{0}/_{0}$ige Osmiumsäure vereinigt, indem man das Serum in die Säure eingoß. Nach 5 Minuten wurde die überschüssige Säure durch Zusatz von dem Sediment von 50 ccm gut ausgewaschenem Kanichenblute und nachträgliches Zentrifugieren entfernt. Die abgegossene, durch reduzierte Osmiumsäure dunkelgefärbte Flüssigkeit gerann nicht mehr beim Kochen. In die Ohrvene eines Kaninchens eingespritzt wirkte schon eine Dose von 5 ccm tötend. Es wurde untersucht, ob sie noch die Fähigkeit besaß, sich mit dem spezifisch gegen Hühnerserum erzeugten Immunkörper zu vereinigen, z. B. Versuch.

Zwei Reihen wurden angesetzt.

Reihe A { Überall $^{1}/_{40}$ ccm Hühnerserum, absteigende Menge spezifisch präcipitierendes Kaninchenserum 90, $^{4}/_{10}$ ccm bis $^{1}/_{160}$ ccm (weiter wurde nicht untersucht).

Reihe B { Überall $^{1}/_{40}$ ccm osmiertes Hühnerserum). absteigende Menge Kaninchenserum 90, $^{4}/_{10}$ ccm bis $^{1}/_{160}$ ccm.

Nach zwei Stunden hatte sich in den ersten drei Röhrchen von Reihe A ein reichlicher flockiger Niederschlag gebildet, währenddem in den entsprechenden Röhrchen von Reihe B nur eine starke Trübung zu konstatieren war. Nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur zeigten alle Röhrchen von Reihe A und auch von Reihe B bis $^1/_{80}$ einen deutlichen Niederschlag.

Die Bindungsfähigkeit der mit Osmiumsäure vorbehandelten präcipitablen Substanz war also keinesfalls wesentlich vermindert. Es ist sogar möglich, daß die Bindungsfähigkeit quantitativ erhalten bleibt und nur die Präcipitation durch die Osmiumsäure eine Einbuße erleidet.

Entsprechend den Immunisierungsversuchen mit osmierten Rinderblutkörperchen war jetzt zu untersuchen, ob das osmierte Hühnerserum auch die Eigenschaft, Antikörperbildung zu veranlassen, eingebüßt hätte. Einem kleinen Kaninchen wurden 20 ccm von demselben osmierten Serum, das zum Bindungsversuche benutzt war, in die Bauchhöhle eingespritzt. Acht Tage später wurde das Serum gewonnen und auf spezifische Präcipitine untersucht. In jedes Röhrchen kommt $^1/_{80}$ ccm gewöhnliches Hühnerserum; dazu in absteigenden Mengen von $^4/_{10}$ bis $^1/_{40}$ ccm des vom vorbehandelten Kaninchen entnommenen Serums. Zur Kontrolle wurden noch zwei Reihen angesetzt mit zwei normalen Kaninchensera.

Nach zwei Stunden war nirgends ein Niederschlag zu beobachten; dagegen nach 10 Stunden war eine Fällung eingetreten, und zwar in fast gleicher Stärke in allen drei Reihen $^4/_{10}$ sehr wenig, $^2/_{10}$ keine. Dasselbe Kaninchen erhielt dann eine zweite intraperitoneale Injektion von osmiertem Hühnerserum, wobei das Serum dieses Tieres nach weiteren acht Tagen gar keine Steigerung seines präcipitierenden Vermögens gegen Hühnerserum aufwies. Dieser Versuch wurde bei drei anderen Kaninchen wiederholt immer mit demselben Ergebnis; die Präcipitinbildung blieb vollkommen aus.

Angesichts der starkgiftigen Eigenschaft des mit Osmiumsäure behandelten Serums lag es nahe, zu denken, daß vielleicht die antikörperbildenden Zellen durch das osmierte Serum geschädigt werden könnten. Zur Prüfung dieser Frage wurden zwei anderen Kaninchen je 10 ccm osmiertes Hühnerserum und gleichzeitig 10 ccm

gewöhnliches Hühnerserum in die Bauchhöhle eingespritzt. Beide Tiere lieferten nach 8 Tagen ein stark präcipitierendes Serum.

Wir erkennen somit aus diesen Versuchen, daß die Fähigkeit der protoplasmatischen Substanzen, spezifisch gewonnene Antikörper zu binden, nicht immer ausreicht, um ihnen die Eigenschaften der Antigene zu verleihen. Um Antikörper hervorzurufen, ist noch ein zweites Moment durchaus notwendig, das gleichzeitig mit den antikörperbindenden Substanzen in Aktion treten muß.

Eine vollständige Unabhängigkeit der Antikörperentstehung von der antikörperbindenden Substanz braucht jedoch keineswegs angenommen zu werden. Auch durch die Versuche von Forsmann ist nicht bewiesen, daß die Antigene sich mit den Antikörpern nicht vereinigen können, da die Bindungsfähigkeit der aus den Kollodiumsäckchen herausdiffundierten Antigene nicht geprüft worden ist. Es wäre ja auch vollkommen unerklärlich, wie eine Substanz, der jede Beziehung zum Antikörper fehlt, einen Antikörper hervorrufen sollte, der zu einer zweiten Substanz eine ganz spezifische Beziehung besitzt.

Zur Erklärung der merkwürdigen Erscheinung, daß antikörperbindende Substanzen unter gewissen Bedingungen Antikörperbildung nicht mehr veranlassen, kann man an zwei Möglichkeiten denken. Es kann sich entweder um eine Reizung des Protoplasmas durch besondere aktive Substanzen handeln, welche die Antikörperbildung anregt, oder aber um den Wegfall einer andersartigen Reaktion der Körperzellen, die zu rascher Zerstörung der eingeführten Substanz führt und ohne Antikörperbildung verläuft.

Der Unterschied zwischen den unveränderten Antigenen und den modifizierten, die keine Antikörperbildung mehr auslösen, kann vielleicht darauf beruhen, daß durch die Behandlung besondere aktive Substanzen, wie z. B. Fermente, zerstört werden, vielleicht aber auch nur darin bestehen, daß die Widerstandsfähigkeit gegenüber zerstörenden Einflüssen des Organismus bei den dem lebenden Protoplasma entnommenen Substanzen eine größere ist.

Viele von den beschriebenen Versuchen wurden in liebenswürdigster Weise von Professor von Dungern kontrolliert. Auch für freundliche Ratschläge bei Verfassung der Arbeit bin ich ihm zu besonderem Dank verpflichtet.

Beitrag zum Hungerstoffwechsel.

Von

Mieczyslaw Halpern.

(Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses Kindlein Jesu in Warschau.)

(Eingegangen am 18. September 1908.)

Der Fall, dessen Untersuchung ich an dieser Stelle mitteilen möchte, stellt zwar hinsichtlich des Hungers keine reine Beobachtung dar, da er nicht einen gesunden, sondern einen an Krebs leidenden Menschen betrifft und schon aus diesem Grunde manche Stoffwechselabnormitäten zeigen kann; doch glaube ich, daß er angesichts der Dauer des Hungers nicht ohne Interesse ist.

Der betreffende Patient, ein 44jähriger Bauer, wurde am 21. Dezember 1907 aufgenommen und klagte bei der Aufnahme über vollständige Unmöglichkeit zu schlucken sowie über allgemeine Schwäche. Seit mehreren Monaten kann Patient keine festen Speisen zu sich nehmen, seit 20 Tagen aber ist es ihm unmöglich, auch flüssige Nahrung herunterzubringen; die verschluckte Flüssigkeit kommt momentan zurück, so daß er die letzten drei Wochen keinen Tropfen Wasser herunterschlucken konnte. Das fortwährende Durstgefühl versucht Patient durch öfteres Mundspülen zu stillen, allerdings mit sehr geringem Erfolge. Die objektive Untersuchung ergibt eine eminente Abmagerung. Blässe der Haut und der Schleimhäute, keine Veränderungen seitens der Lungen, des Herzens und der Abdominalorgane. Die Sondierung des Oesophagus stößt auf ein Hindernis auf der Höhe der Cardia, und zwar kann man auch mit der kleinsten Olive in den Magen nicht hineinkommen. Gewicht 46 Kilo. Patient urinierte zum letztenmal am Tage vor der Aufnahme, d. h. am 20./XII. abends. Am 22./XII.

erhielt er in Klistieren etwa 30 g Traubenzucker, und am 23./XII. morgens wurde der erste Urin abgesondert. An demselben Tage wurde Patient in die chirurgische Abteilung zur Operation (Gastrostomie) übergeführt und starb daselbst kurz nach der Operation. Die Autopsie bestätigte die klinische Diagnose, und zwar den vollständigen Verschluß des Oesophagus infolge eines Krebses.

Die Untersuchung, deren Resultate weiter angeführt werden betrifft eben den am 23./XII. nach zweitägiger Anurie ab-, gesonderten Harn. Die gesamte Harnmenge betrug 160 ccm, was also pro die 80 ccm ausmacht. Die Reaktion des Harnes war stark sauer, das spezifische Gewicht betrug 1027. Der Harn enthielt etwas Eiweiß — eine gewisse Menge Eiweiß wird, wie bekannt, öfter beim Hungern beobachtet. Es war kein Zucker in dem Urin zu finden.

Die quantitative Untersuchung betrifft in unserem Falle den Gesamtstickstoff, den Ammoniakstickstoff, den Purinkörperstickstoff, die Chloride, die Phosphate und die Sulfate.

Die Gesamtstickstoffmenge betrug pro die 2,058 g, nach der Enteiweißung des Urins 2,0097 g. Diese Zahl gibt uns also Vorstellung über die an den beiden letzten Hungertagen zerfallene Eiweißmenge: mit 6,25 multipliziert ergibt sie 12,5606 g Eiweiß; es ist diejenige Eiweißmenge, die am 21. resp. 22. Hungertage umgebaut worden ist. Vergleichen wir diese Zahl mit den in der Literatur in dieser Beziehung vorhandenen Zahlen, so ergibt sich, daß die unsrige auffallend klein ist. Wir sollten eigentlich in unserem Falle einen um so größeren Eiweißzerfall erwarten, als der Kranke am Krebs litt und diese Krankheit einen toxischen Eiweißzerfall hervorrufen kann: der Kranke sollte also nicht nur diejenige Eiweißmenge verlieren, welche zur Erhaltung der Lebensprozesse notwendig war, sondern noch einen gewissen Überschuß infolge von der zehrenden Erkrankung. Dies ist aber in unserem Falle nicht zu sehen. Der Hungerkünstler Succi z. B. verlor am 21. Hungertage in einer Beobachtung 3,9 g Stickstoff, in einer anderen 2,8 g und in der letzten am 23. bis 30. Hungertage 4,0 bis 6,0 und sogar bis 8,0 g Stickstoff. Scherer fand am 28. Hungertage 4,417 g N im Harne, Schultzen (bei einer Frau) am 15. bis 16. Hungertage 2,794 g, Seegen am 14. bis 25. Hungertage 4,15 g, Tuczek

am 15. bis 22. Hungertage 4,26 g, ein anderes Mal am 9. bis 28. Hungertage 4,3 g, Brugsch und Hirsch am 16. Hungertage (bei einem Weibe) 4,06 g N. Alle diese Zahlen übertreffen also die von uns erhaltene Stickstoffmenge, öfters sind sie doppelt so groß oder sogar noch höher. Der Unterschied läßt sich in folgenderweise erklären. Zunächst erhielt der Kranke am Tage vor der Harnentleerung, wie schon oben erwähnt, etwa 30 g Traubenzucker. Diese an und für sich geringe Zuckermenge mußte jedenfalls bedeutend den Eiweißzerfall beschränken. Wir wissen ja, daß die Kohlenhydrate eine stark eiweißsparende Wirkung besitzen, was auch in unserem Falle zutage treten mußte. Außerdem gibt es aber noch eine andere Ursache, die auf den Eiweißumbau unseres Patienten von Einfluß sein konnte. Die oben angeführten Literaturangaben beziehen sich auf Menschen, welche vor der Hungerperiode gesund und verhältnismäßig gut, allerdings genügend genährt waren. Die Hungerperiode trat bei ihnen sozusagen akut, rapide ein. In solchen Fällen beträgt der Stickstoffverlust in den ersten 7 bis 10 Tagen etwa 10 bis 13 g pro die, und dann erst sinkt er auf kleinere Mengen bis 6,0 bis 5,0 bis 4,0 g. In denjenigen Fällen dagegen, in welchen der absoluten Hungerperiode eine Unterernährungsperiode, und zwar besonders eine mangelnde Eiweißzufuhr voranging, die Stickstoffmengen im Harn schon von den ersten Hungertagen an viel kleiner sind als in den Fällen der vorigen Gruppe: sie betragen nämlich schon von Anfang an 3,0 bis 4,0 g pro die und manchmal sogar noch weniger; so fand z. B. Nebelthau in seinem Falle 1,53, 2,27, 1,65, 1,97 g N neben 0,046 g N pro Kilo und Tag. Unser Fall gehört eben zu derselben Kategorie; es ist deshalb verständlich, warum wir am 21. resp. 22. Hungertage nur 2,0 g Gesamtstickstoff im Harne fanden. Pro Kilo und Tag bedeutet das 0,0437 g N.

Ein spezielles Interesse bietet die ausgeschiedene Ammoniakmenge, da sie, wie bekannt, als Maßstab der Acidose dienen kann. Wir haben eben beim Hungern gewöhnlich mit einer ausgesprochenen Acidose zu tun, da ja in diesem Falle außer den normalen sauren Stoffwechselprodukten auch andere saure Verbindungen entstehen resp. weiter nicht oxydiert werden; es sind die sogenannten Acetonkörper (Aceton, Acetessigsäure,

β-Oxybuttersäure), deren Oxydation wegen Mangel an Kohlenhydraten im Stoffwechsel aufgehoben wird. Deswegen wurden auch besonders in den späteren Hungerstadien erhöhte Ammoniakmengen im Harn gefunden. So fand z. B. Brugsch am 23. bis 30. Hungertage 15,44 % bis 29,5 % des Gesamtstickstoffs in Form von Ammoniakstickstoff im Harne; in der Beobachtung von Bönniger und Mohr bildete der Ammoniakstickstoff bis 30,57 % des Gesamtstickstoffs; daneben waren auch große Mengen von Acetonkörpern zu finden. Unser Fall verhielt sich in dieser Beziehung ganz anders. Die Menge des Ammoniakstickstoffs betrug pro die nur 0,0714 g, was im Verhältnis zum Gesamtstickstoff nur 3,47 % entspricht: das Verhältnis blieb also vollständig normal. Dem analog enthielt der Harn unseres Patienten weder vergrößerte Acetonmengen (die Probe mit Nitroprussidnatrium fiel negativ aus) noch Acetessigsäure (die Gerhardtsche Probe ergab ein negatives Resultat). Diese merkwürdige Tatsache ist nicht leicht zu erklären.

Man könnte eine Erklärung für diese Erscheinung darin suchen wollen, daß der Kranke tags vorher 30 g Glucose erhielt, welche letztere als ein antiketoplastischer Körper die Oxydation der eventuell vorhandenen Acetonkörper fördern mußte. Diese Erklärung wäre aber nicht genügend. Wie bekannt, gelingt die Beseitigung der Acidose in solchen Fällen durch Darreichung von Kohlenhydraten in der Tat ohne Schwierigkeiten, doch sind dazu größere Zuckermengen erforderlich, wie z. B. eine mehrtägige Darreichung von je 100 g Glucose täglich. Wie könnte also in unserem Falle die geringe Kohlenhydratmenge dieselbe Wirkung ausüben? Eine analoge Beobachtung machte auch Brugsch; seine Patientin, eine ebenfalls an Oesophaguskrebs leidende Frau, nahm 9 Tage lang keine Nahrung zu sich und schied im Harne ebenfalls keine Acetonkörper aus. Brugsch erklärt diese Tatsache dadurch, daß seine Patientin kein Fett in ihrem Körper mehr besaß, daß sie also infolge von Mangel an entsprechender Muttersubstanz keine Acetonkörper bilden konnte. Diese Erklärung ist aber kaum annehmbar. Ich glaube, daß, wenn auch eine gewisse Acidose in unserem Falle bestehen sollte, so war sie jedenfalls viel geringer, als es sonst beim absoluten Hunger zu beobachten ist; dies konnte seinerseits dadurch bedingt

werden, daß das Stoffwechselniveau bei unserem Patienten, wie die oben angegebenen Stickstoffzahlen beweisen, sehr niedrig war. Wahrscheinlich war hier auch die allmähliche Anpassung an die geringe Nahrungszufuhr nicht ohne Bedeutung, was auch für den Fall von Brugsch, von v. Noorden sowie von Bönniger und Mohr angenommen wird: es steigt dann die Fähigkeit des Körpers, kleine Acetonmengen zu oxydieren, wie es bei der kohlenhydratfreien Ernährung des gesunden Menschen geschieht.

Unter den stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukten habe ich noch speziell die Purinkörper berücksichtigt, da doch der Purinkörperstoffwechsel vom Eiweißstoffwechsel unabhängig ist. Die Untersuchung ergab, daß unser Patient 0,05897 g N in Form von Purinkörpern pro die ausschied. (Wegen Mangel an entsprechender Harnmenge konnte ich leider die Harnsäuremenge extra nicht bestimmen und mußte mich auf die gesamte Purinkörpermenge beschränken.) Die angegebene Stickstoffmenge entspricht auf Harnsäure berechnet 0,17691 g pro Tag. Auch in dieser Beziehung sind unsere Zahlen viel geringer als die in der Literatur vorhandenen, sogar wenn man nur die späteren Hungerperioden, die dem unserigen Fall entsprechen, berücksichtigt. So fanden E. und O. Freund am 16. bis 20. Hungertage 0,2 g Harnsäure und 0,31 g Purinkörper (auf Harnsäure berechnet) pro die; Monaco fand in derselben Periode 0,25 g Harnsäure und Brugsch am 23. bis 30. Hungertage 0,131 g Purinkörperstickstoff, i. c. also 0,393 g Purinkörper auf Harnsäure berechnet. Auch hier müssen wir wohl annehmen, daß unser Kranker, dank der allmählichen Anpassung an die ungenügende Ernährung, auch seinen Nucleinstoffwechsel bis auf ein mögliches Minimum herunterbringen konnte.

Der weitere Teil meiner Untersuchungen betrifft den Mineralstoffwechsel, und zwar das Verhalten der Chloride, der Phosphate und der Sulfate.

Die ausgeschiedene Chlor- resp. Kochsalzmenge betrug 0,05265 g pro die. Wie bekannt, sinkt die Chlorausscheidung während des Hungerns ganz bedeutend, da der Körper diesen für die Lebensprozesse so sehr notwendigen Bestandteil wie möglich zu sparen sucht. Die von verschiedenen Autoren angegebenen Zahlen übertreffen jedoch die meinige meistens um

ein Mehrfaches. Die kleinste Zahl wurde von Daiber in den letzten Tagen einer 20tägigen Hungerperiode gefunden, und zwar 0,2 bis 0,27 g; an dem letzten Tage enthielt der Harn sogar nur Spuren Kochsalz, die quantitativ nicht mehr zu bestimmen waren. Die Tatsache, daß die ausgeschiedene Kochsalzmenge in unserem Falle so auffallend gering war, läßt sich folgenderweise erklären: Bei den Hungerversuchen an gesunden Menschen, die vorher genügend genährt waren, enthält der Körper einen gewissen Kochsalzvorrat, welcher eben beim Hungern allmählich ausgeschieden wird. Da aber unser Patient schon vor der absoluten Hungerperiode in einem ausgesprochenen Unterernährungszustande sich befand, so verlor er schon damals seinen ganzen Kochsalzvorrat; und da unser Körper ein gewisses Kochsalzminimum zu erhalten sucht, so scheidet er beim absoluten Hunger nur ganz geringe Kochsalzmengen aus. So gibt v. Noorden an, daß in den dem meinigen analogen Fällen die Kranken ebenfalls nur Zentigramme von Kochsalz täglich ausschieden. Hier möchte ich aber darauf aufmerksam machen, daß die Verminderung der Kochsalzausscheidung in unserem Falle zum Teil wenigstens von der Krebskrankheit bedingt sein konnte: nach manchen Autoren findet nämlich bei dieser Erkrankung eine Kochsalzretention statt; allerdings ist diese Erscheinung keineswegs konstant, so daß ich ihr in unserem Falle keine entscheidende Bedeutung zuschreiben kann.

Wir kommen nun zu den Phosphaten. Die im Harn ausgeschiedene Phosphormenge betrug bei unserem Patienten 0,31875 g P_2O_5 pro die; danach beträgt das Verhältnis $N : P_2O_5 = 6,3 : 1$; dies entspricht vollständig der Norm. Jedoch finden wir gewöhnlich beim Hungern sowie bei der Krebserkrankung — und beide diese Faktoren wirkten in unserem Falle gleichzeitig — eine erhöhte Phosphorausscheidung, so daß in solchen Fällen das Verhältnis $N : P_2O_5$ bis auf 5:1, 4:1 und manchmal sogar bis auf 3:1 sinkt. Dies hängt nämlich davon ab, daß in beiden diesen Zuständen auch die Knochen, welche ja reichlich Phosphor enthalten, der Verzehrung unterliegen. Nach all dem läßt sich also schließen, daß die Knochensubstanz in unserem Falle nicht merklich angegriffen wurde und daß die Atrophie hauptsächlich die Muskeln und die Drüsensubstanz betraf. Wodurch ist aber der auffallende Unterschied zwischen

dem unsrigen Fall und den anderen hervorgerufen, das kann ich nicht entscheiden. Jedenfalls möchte ich darauf aufmerksam machen, daß auch Brugsch analoge Zahlen beobachten konnte: im Laufe von 8 Tagen, und zwar vom 23. bis 30. Hungertage fand er das Verhältnis $N:P_2O_5$ im Mittel gleich 5,9:1; es war die höchste unter den in der Literatur vorhandenen Zahlen; allerdings war dieses Verhältnis im Falle Brugsch zunächst fünf Tage lang noch höher als die Mittelzahl und betrug zwar 6,1, 6,0, 6,4, 6,9, 6,0, dann aber fiel diese Zahl bedeutend herunter und betrug in den letzten 3 Tagen 4,9, 5,6 und 5,5. Die Untersuchungen von Brugsch betrafen den Hungerkünstler Succi, der früher von E. und O. Freund in derselben Weise untersucht wurde; die letzteren Autoren fanden damals das Verhältnis $N:P_2O_5 = 4,5:1$. Danach läßt sich die geringere Phosphorausscheidung in der Beobachtung von Brugsch nach diesem Autor dadurch erklären, daß die Knochensubstanz mit dem zunehmenden Alter resistenter wird und nicht mehr so leicht der Atrophie unterliegt. Ob wir solche Erklärung auch für unseren Fall annehmen dürfen, das muß man dahingestellt sein lassen.

Was schließlich den Schwefel betrifft, so entsprach sein Verhalten vollständig denjenigen Vorstellungen, die wir zurzeit über den Schwefelkreislauf im Organismus besitzen. Wie bekannt rührt der Harnschwefel von dem Eiweißschwefel her, deshalb hängt also die Menge des im Harn ausgeschiedenen Schwefels von der Quantität des abgebauten Eiweißes ab. Unser Kranker schied pro die 0,34378 g SO_3 aus, danach beträgt das Verhältnis $S:N = 1:14,61$; das entspricht eben vollkommen der Norm, denn normalerweise beträgt dieses Verhältnis zwischen 14 bis 16 Teilen N auf 1 Teil S. In den bisherigen Hungerversuchen wurde der Gesamtschwefel selten überhaupt berücksichtigt. Die einzigen Bestimmungen dieser Art sind an den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt ausgeführt worden, und in beiden diesen Fällen war das Verhältnis S:N ebensogroß wie in meinem Falle, und zwar betrug es 1:14,7 resp. 1:15,1, also wiederum normal.

Die einzelnen Schwefelfraktionen stellten sich in unserem Falle folgenderweise dar: Die Menge der anorganischen Sulfate betrug 0,26267 g SO_3 oder 76,41 % des Gesamtschwefels; die

Menge der Ätherschwefelsäuren betrug 0,02858 g SO_3 oder 8,31 % des Gesamtschwefels, und die Menge des neutralen Schwefels betrug 0,05253 g SO_3 oder 15,28 % des Gesamtschwefels. Das Verhältnis zwischen den einzelnen Fraktionen blieb also normal, was eben besonders für den Neutralschwefel um so interessanter ist, als die Menge des letzteren nach manchen Autoren in den Hungerzuständen einer Erhöhung unterliegen soll.

Einer speziellen Besprechung bedürfen noch die Ätherschwefelsäuren. Sie stellen wie bekannt einen Ausdruck der Darmfäulnis dar, da sie durch Paarung der Schwefelsäure mit den aromatischen Darmfäulnisprodukten entstehen. Keinesfalls können sie aber als Maß dieser Fäulnis dienen, wie man früher glaubte. Im Hunger hört die Darmfäulnis trotz fehlender Nahrungsaufnahme nicht auf, und das Fäulnismaterial wird von der Darmwand resp. ihrer Sekrete, den Epithelzellen usw. geliefert. Deshalb verschwinden die Ätherschwefelsäuren auch in den späteren Hungerstadien aus dem Harne nicht, und öfters ist dann ihre Menge ebensogroß wie normal. Die von uns erhaltene Zahl gehört zu den kleinsten; in den Beobachtungen von anderen Autoren war sie viel größer und betrug zwar 0,094 bis 0,27 g pro die. So fanden z. B. Baumstark und Mohr am 1. bis 16. Hungertage 0,125 bis 0,153 g pro Tag.

Zum Schluß möchte ich noch einen Umstand hervorheben, der, wie man vermuten konnte, daran gewissermaßen schuldig wäre, daß unsere Zahlen für die verschiedenen Harnbestandteile viel geringer waren als diejenigen von anderen Autoren und dies, wie erwähnt, um so auffallender, als wir mit einem Krebskranken zu tun hatten. In den Versuchen am Hungerkünstler war nämlich die Wasserzufuhr nicht beschränkt; unser Kranker konnte dagegen sogar kein Wasser zu sich nehmen. Der Körper sucht aber ein übermäßiges Austrocknen zu vermeiden, deshalb mußte die Harnmenge bis auf ein mögliches Minimum sinken; es kam schließlich dazu, daß der Kranke nicht täglich urinierte. Nachdem wir dem Patienten etwa 600 ccm Flüssigkeit in Klistieren zugeführt hatten, schied er nach zweitägiger Anurie kaum 160 ccm Urin aus. Am selben Tage wurde kein Harn mehr ausgeschieden. Es wäre also möglich, daß infolge von ungenügender Wasserzufuhr auch die Ausspülung der Stoffwechselprodukte aus den Geweben nicht vollständig war, daß

also der erste im Krankenhaus sezernierte Urin, welcher eben von mir untersucht wurde, alle vorhandenen Rückstände zu eliminieren nicht vermochte, daß ein gewisser Teil von diesen Rückständen noch in den Geweben geblieben und erst später ausgeschieden wurde. Doch glaube ich, daß der genannte Umstand kaum von größerer Bedeutung in unserem Falle sein konnte: es scheint, daß unsere Analysen schon an und für sich gegen solche Vermutung sprechen. Ich ersehe nämlich einen gewissen Beweis dafür in dem gegenseitigen Verhältnis einzelner Harnbestandteile, wie N und S, Gesamtstickstoff und Ammoniakstickstoff. Sollte in der Tat eine gewisse Retention der Stoffwechselprodukte in unserem Falle stattfinden, und zwar infolge einer ungenügenden Durchspülung der Gewebe, so wäre es unverständlich, warum die Mengen der einzelnen Bestandteile in einem Verhältnis zurückgehalten werden sollten, welches gerade dem Gehalt derselben im Harne entspricht. Andrerseits muß ich aber zugeben, daß eben eine gewisse Phosphorretention das ungewöhnlich hohe Verhältnis $N:P_2O_5$, wie es von uns gefunden wurde, leicht verständlich machen könnte.

Literatur.

v. Noorden, Handbuch d. Pathol. d. Stoffwechsels 1, 1906.

Brugsch, Eiweißzerfall und Acidosis im extremen Hunger usw. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1, 1905.

Brugsch u. Hirsch, Gesamt-N und Aminosäurenausscheidung im Hunger. Ibidem 3, 1906.

Bönniger u. Mohr, Die Säurebildung im Hunger. Ibidem.

Baumstark u. Mohr, Über die Darmfäulnis im Hunger. Ibidem.

Über eine Vorstufe des Fibrinfermentes in Kulturen von Staphylokokkus aureus.

Von

Hans Much.

(Aus der Abteilung für experimentelle Therapie des Eppendorfer Krankenhauses, Hamburg.)

(Eingegangen am 18. September 1908.)

In den Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten 1908 habe ich über Versuche berichtet, wo ich das bactericide Verhalten von menschlichem Blutplasma und Blutserum gegenüber verschiedenen Bakterien geprüft hatte. Dabei war es mir seinerzeit schon aufgefallen, daß bei Einsaat von Staphylokokkus aureus in menschliches Blutplasma nach einiger Zeit das Plasma gerann. Eine ähnliche Erscheinung wurde bei anderen Bakterien nicht beobachtet (Streptokokkus erysipelatos, Pneumokokkus, B. typhi, B. coli). Da ich immer nur geringe Mengen von Staphylokokken zur Einsaat benutzte, so trat die Gerinnung in dem Plasma auch erst relativ spät, nach 24 oder meist erst nach 2×24 Stunden ein.

Als ich nun ähnliche bactericide Versuche von Zeißler wieder aufnehmen, diesmal aber eine größere Menge von Staphylokokken einsäen ließ, konnten wir in viel kürzerer Zeit Gerinnungen des Plasmas beobachten. Diese Gerinnungserscheinung als solche, losgelöst von dem Phänomen der Bacteriocidie, mußte mein größtes Interesse beanspruchen. Ich habe deshalb größere Versuchsreihen angestellt, die noch nicht abgeschlossen sind. Indessen glaube ich schon jetzt einige wesentliche Resultate mitteilen zu müssen. Vielleicht werden dadurch andere Untersucher, die sich speziell mit der Frage der Blutgerinnung

beschäftigen, angeregt, in der von mir angedeuteten Richtung weiter zu suchen und vielleicht so zu mancherlei neuen Gesichtspunkten in dieser verwickelten Frage zu kommen. Das wäre mir bei meiner durch andere Untersuchungen knapp bemessenen Zeit nur angenehm.

Ich will im folgenden zuerst nur eine Schilderung der einschlägigen Versuchsergebnisse geben, ohne mich weiter auf theoretische Erwägungen einzulassen. Erst zum Schluß sollen theoretische Betrachtungen kurz angedeutet und auf einige aus den Untersuchungen zu ziehende Konsequenzen hingewiesen werden.

I.

Das Plasma wurde meist in der Weise gewonnen, daß in ein Gefäß 1,5 ccm (bzw. 3 ccm) einer 10%igen Natriumcitratlösung vorgelegt wurde und dann aus der Armvene 8,5 ccm (bzw. 17 ccm) Blut entnommen und mit dieser Lösung vermischt wurden, so daß die Mischung zusammen 10 ccm (bzw. 20 ccm) betrug. Das Blut enthielt also 1,5% Natriumcitrat. Stammt das Blut von Menschen, die nicht unter einer Infektion, erregt durch Staphylo-, Strepto-, Pneumokokken oder Colibacillen, stehen, so hält es sich, ohne zu gerinnen, wochenlang. Für größere Versuche wurden 85 ccm zusammen mit 1,5 ccm Natriumcitrat aus der Armvene aufgefangen.

Für meine bactericiden Versuche hatte ich seinerzeit vor allem das Plasma, in dem noch die Leukocyten suspendiert waren, benutzt. Ich hatte es L-Plasma genannt. Es läßt sich sehr leicht gewinnen, indem man die Erythrocyten sich spontan absetzen läßt. Ein solches L-Plasma enthält also alle Bestandteile des Blutes mit Ausnahme der roten Blutkörperchen. Der Name sei im folgenden der Kürze wegen beibehalten. Dagegen enthält die durch Zentrifugieren gewonnene, im folgenden mit Plasma bezeichnete Flüssigkeit alle flüssigen Bestandteile des Blutes, aber keinerlei geformte Elemente. Beide Arten sind im folgenden verglichen worden.

Es kam mir darauf an, festzustellen, ob Unterschiede in der Schnelligkeit der Gerinnung eintreten, je nachdem mehr oder weniger Staphylokokken zum Plasma zugefügt wurden. In der Tabelle I sei ein solcher Versuch geschildert. Dazu wurden 6 ccm L-Plasma vom Menschen mit 6 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 0,6 ccm einer 10%igen Natriumcitratlösung verdünnt = verdünntes L-Plasma. Der benutzte Staphylokokkenstamm war aus menschlichem Leichenblut gezüchtet = Staph. aureus A. Zu dem verdünnten L-Plasma wurden teils 1 Öse

einer eintägigen Agarkultur, teils fallende Mengen einer Emulsion von 5 Ösen eintägiger Staphylokokkenagarkultur in 2 ccm Aqua dest. hinzugefügt. Alle Proben wurden auf dieselbe Flüssigkeitsmenge gebracht und bei 37° gehalten. Die Zeichen in den Tabellen besagen:

+++ vollständige Gerinnung,
++ fast „ „
+ beginnende „
N Netzbildung
0 keinerlei Gerinnung.

Tabelle I.

	Gerinnung nach			
	1 Std.	1½ Std.	4 Std.	6 Std.
1. 1 ccm verdünnt. L-Plasma + 1 Öse Staph. aur. A.	0	++	+++	+++
2. 1 „ „ „ + 0,5 ccm Staph. Emuls.	0	++	+++	+++
3. 1 „ „ „ + 0,2 „ „ „	0	++	+++	+++
4. 1 „ „ „ + 0,1 „ „ „	0	+++	+++	+++
5. 1 „ „ „ + 0,01 „ „ „	0	0	0	+++
6. 1 „ „ „ + 0,5 „ Aqua dest.	0	0	0	0

Nach 24 und 2×24 Stunden derselbe Befund. Der Tabelle braucht keine Erläuterung hinzugefügt zu werden. Ähnliche Versuche fielen in gleicher Weise aus. Bei Verwendung von 0,5 und 0,05 ccm Staphylokokkenemulsion war kaum ein Unterschied in der Schnelligkeit des Gerinnungseintritts zu konstatieren. Erst bei größeren Verdünnungen traten Differenzen ein.

In den beiden folgenden Tabellen kam es mir darauf an, dreierlei festzustellen. Einmal fragte es sich, ob Unterschiede in der Gerinnung eintraten, je nachdem L-Plasma oder durch Zentrifugieren von allen Formelementen befreites Plasma verwendet wurde. Dann war zu eruieren, ob durch Vergrößerung des Natriumcitratzusatzes die Gerinnung hintangehalten oder ihr Zustandekommen überhaupt verhindert werden konnte. Endlich kam es mir darauf an, zu erfahren, ob Unterschiede zwischen menschlichem und tierischem Plasma vorhanden seien. Als tierisches Plasma wurde solches vom Hammel benutzt, das in derselben Weise wie das menschliche mit Natriumcitrat aufgefangen wurde. Der in den Versuchen Tabelle IIa und IIb benutzte Staphylokokkenstamm war derselbe wie der im Versuche Tabelle I. Die Emulsion wurde so hergestellt, daß 5 Ösen eintägiger Staphylokokkenagarkultur in 5 ccm Bouillon verrieben wurden. Die Plasmasorten wurden als solche unverdünnt benutzt. Durch den Zusatz von Natriumcitrat- bzw. Kochsalzlösung wurde schon an sich eine Verdünnung gesetzt.

Tabelle IIa.

	Plasmasorten	10% Natrium-citrat-lösung ccm	Physiol. Kochsalz-lösung ccm	Staphylo-kokken-emulsion ccm	Gerinnung nach 5 Std. bei 37°	18 Std.
1.	1 ccm Menschen-L-Plasma	—	1,0	0,1	+++	+++
2.	1 „ „	0,1	0,9	0,1	0	+++
3.	1 „ „	0,2	0,8	0,1	0	+++
4.	1 „ „	0,3	0,7	0,1	0	+++
5.	1 „ „	0,4	0,6	0,1	0	+++
6.	1 „ „	0,5	0,5	0,1	+	+++
7.	1 „ „	0,6	0,4	0,1	0	+++
8.	1 „ „	0,7	0,3	0,1	0	+++
9.	1 „ „	0,8	0,2	0,1	0	+++
10.	1 „ „	0,9	0,1	0,1	0	+++
11.	1 „ „	1,0	—	0,1	+	+++
12.	1 ccm Menschen-Plasma	—	1,0	0,1	+++	+++
13.	1 „ „	0,1	0,9	0,1	+++	+++
14.	1 „ „	0,2	0,8	0,1	+++	+++
15.	1 „ „	0,3	0,7	0,1	0	+++
16.	1 „ „	0,4	0,6	0,1	+	+++
17.	1 „ „	0,5	0,5	0,1	0	+++
18.	1 „ „	0,6	0,4	0,1	0	+++
19.	1 „ „	0,7	0,3	0,1	0	+++
20.	1 „ „	0,8	0,2	0,1	+	+++
21.	1 „ „	0,9	0,1	0,1	+	+++
22.	1 „ „	1,0	—	0,1	+	+++

Tabelle IIb.

	Plasmasorten	10% Natrium-citrat-lösung ccm	Physiol. Kochsalz-lösung ccm	Staphylo-kokken-emulsion ccm	Gerinnung nach 5 Std.	18 Std.	42 Std.
1.	1 ccm Hammel-L-Plasma	—	1,0	0,1	0	0	N
2.	1 „ „	0,1	0,9	0,1	0	0	0
3.	1 „ „	0,2	0,8	0,1	0	0	0
4.	1 „ „	0,3	0,7	0,1	0	0	0
5.	1 „ „	0,4	0,6	0,1	0	0	0
6.	1 „ „	0,5	0,5	0,1	0	0	0
7.	1 „ „	0,6	0,4	0,1	0	0	0
8.	1 „ „	0,7	0,3	0,1	0	0	0
9.	1 „ „	0,8	0,2	0,1	0	0	0

Tabelle IIb (Fortsetzung).

	Plasmasorten	10% Natrium-citrat-lösung ccm	Physiol. Kochsalz-lösung ccm	Staphilo-kokken-emulsion ccm	Gerinnung nach 5 Std.	18 Std.	42 Std.
10.	1 ccm Hammel-L-Plasma	0,9	0,1	0,1	0	+++	+++
11.	1 „ „	1,0	—	0,1	0	+++	+++
12.	1 ccm Hammel-Plasma	—	1,0	0,1	0	0	0
13.	1 „ „	0,1	0,9	0,1	0	0	0
14.	1 „ „	0,2	0,8	0,1	0	0	0
15.	1 „ „	0,3	0,7	0,1	0	0	0
16.	1 „ „	0,4	0,6	0,1	0	0	0
17.	1 „ „	0,5	0,5	0,1	0	0	0
18.	1 „ „	0,6	0,4	0,1	0	0	0
19.	1 „ „	0,7	0,3	0,1	0	N	+
20.	1 „ „	0,8	0,2	0,1	0	+++	+++
21.	1 „ „	0,9	0,1	0,1	0	+++	+++
22.	1 „ „	1,0	—	0,1	0	+++	+++

Alle Kontrollen ohne Staphylokokkenemulsion waren in beiden Tabellen ungeronnen und blieben es noch bei mehrtägiger Aufbewahrung bei 37°, bis sie fortgeworfen wurden.

Auf die vorhin aufgeworfenen Fragen ergeben sich also aus Tabelle IIa und IIb folgende Antworten: 1. Zwischen L-Plasma und zellfreiem Plasma bestand kein wesentlicher Unterschied. 2. Die Vergrößerung des Natriumcitratzusatzes hält keineswegs die Gerinnung hintan oder verhindert ihr Zustandekommen. 3. Zwischen Hammel- und Menschenplasma bestanden deutliche Unterschiede.

Mehrere bemerkenswerte Einzelheiten sind aus den Tabellen ohne Erläuterung ersichtlich, vor allem das Verhalten des Hammelplasmas mit hohem Natriumcitratzusatz gegenüber dem mit geringerem. Doch darf das Verhalten des Hammelplasmas nicht generalisiert werden. Im Gegensatz zum Menschenplasma verhielt sich das Blut verschiedener Hammel recht inkonstant.

Gleichzeitig wurden in diesen beiden Versuchen Keimzählungen vorgenommen. Erwähnt seien die Ergebnisse der Proben in Tabelle IIb. Es wurden nach 18 Stunden von einigen Röhrchen Platten gegossen.

Röhrchen 3: Keimzahl unzählig
„ 10: „ „
„ 13: „ 50000
„ 21: „ 100000

Die Keimzahl bezieht sich auf 1 ccm. Bei den geronnenen Proben wurde die aus dem Gerinnsel auszupressende Flüssigkeit geprüft. Die Menge der Keime kann also scheinbar in dem Versuche für das verschiedene Verhalten der Proben bei der Gerinnung nicht verantwortlich gemacht werden.

Ich habe bisher sieben Stämme von Staphylokokkus aureus prüfen können, die aus Menschenblut bei Septikämien, oder aus menschlichen Phlegmonen und Abscessen gezüchtet waren. Alle verhielten sich gegenüber dem menschlichen Plasma gleichartig, was die Gerinnung auslösende Fähigkeit betrifft. Indessen zeigten sich geringfügige graduelle Unterschiede betreffend die Schnelligkeit der Gerinnung. Einige Stämme produzieren entschieden mehr oder schneller den für die Gerinnung nötigen Stoff.

Es fragte sich nun, ob auch den nicht menschenpathogenen Stämmen von Staphylokokkus aureus gerinnungsauslösende Eigenschaften gegenüber Menschenplasma zukommen. Ich versuchte deshalb Züchtungen aus der Luft und konnte einen Aureusstamm isolieren, der sich völlig gleich verhielt wie die aus den Menschen gezüchteten Stämme. Da indessen die Luftplatte in dem bakteriologischen Laboratorium des hiesigen pathologischen Institutes gewonnen wurde, so ist es immerhin möglich, daß dieser Stamm ursprünglich auch vom Menschen herrührte. Die aus den Menschen gezüchteten Stämme sind im folgenden mit Buchstaben bezeichnet (A bis G), der Luftstamm trägt die Ziffer I.

Bei anderen Staphylokokkenarten außer Aureus konnte ich die gerinnungmachenden Eigenschaften nicht nachweisen. So prüfte ich mehrere Stämme von Albus, die gelegentlich neben andern Keimen aus Leichenblut oder Abscessen gezüchtet waren. Keiner von ihnen bewirkte Gerinnung. Auch ein Citreusstamm verhielt sich negativ. Wie spezifisch die gerinnungauslösenden Eigenschaften an den Staph. aureus gebunden sind, zeigte sehr überzeugend ein Versuch. Für diesen waren mir vier Staphylokokkenstämme zur Verfügung gestellt worden, mit dem Bemerken, daß sie aus menschlichen Abscessen gezüchtet wären und alle zu der Art Aureus gehörten. Da es sich um eintätige Agarkulturen handelte, war die gelbe Farbe der Kolonien noch nicht sichtbar. Ich prüfte nun die Stämme gegenüber Menschenplasma und fand, daß der eine selbst nach 24 und zweimal 24 Stunden keine Gerinnung hervorrief, während die drei andern diese schon nach 2 Stunden ausgelöst hatten. Inzwischen konnte dann, da dieses Resultat mich stutzig machte, festgestellt werden, daß der nicht gerinnungauslösende Stamm kein Aureus, sondern ein Albus war. In mehreren weiterhin angestellten Versuchen machte er niemals Gerinnung.

In der folgenden Tabelle sei ein Versuch erwähnt, in dem die acht erwähnten Staphylokokkenstämme gegenüber Menschen-, Pferde- und Hammelplasma geprüft wurden. Die Plasmen waren mit Natriumcitrat gewonnen und eintätig. Durch Zentrifugieren waren sie von allen Formelementen befreit. Sie wurden unverdünnt geprüft. Die Staphylokokken wurden eintätigen Agarkulturen entnommen und ösenweise zugesetzt. Dabei zeigte sich, wie ich das stets beobachten konnte, daß beim Verreiben der Ösen an der Glaswand der Röhrchen und dem Mischen mit den Plasmen, die Staphylokokken in Menschen- und Pferdeplasma sich nicht eigentlich emulsionieren lassen, sondern bei der Berührung mit dem Plasma sich sofort zusammenklumpen und als Bröckel zu Boden

sinken. Dagegen emulsionierten sie sich mit Hammelblut gut und bildeten darin eine gleichmäßige Trübung. Diese Eigenschaft deutet schon auf das verschiedene Verhalten bei der Gerinnung hin.

Tabelle III.

	Gerinnung nach			
	1½ Std.	2½ Std.	5 Std.	6 Std.
1. 1,5 ccm Menschenplasma + ½ Öse Staph. aur. A.	0	0	++	+++
2. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ B.	0	0	+	++
3. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ C.	0	0	+	+++
4. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ D.	0	0	0	N
5. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ E.	0	0	0	+
6. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ F.	0	0	0	+
7. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ G.	0	0	N	+++
8. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ I.	0	0	+	+++
9. 1,5 „ „ Kontrolle	0	0	0	0
10. 1,5 ccm Pferdeplasma + ½ Öse Staph. aur. A.	0	0	+++	+++
11. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ B.	0	N	+++	+++
12. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ C.	0	+	+++	+++
13. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ D.	++	+++	+++	+++
14. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ E.	+++	+++	+++	+++
15. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ F.	+++	+++	+++	+++
16. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ G.	0	N	++	+++
17. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ I.	0	N	++	+++
18. 1,5 „ „ Kontrolle	0	0	0	0
19. 1,5 ccm Hammelplasma + ½ Öse Staph. aur. A.	0	0	0	+
20. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ B.	0	0	0	0
21. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ C.	0	0	0	0
22. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ D.	0	0	0	0
23. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ E.	0	0	0	0
24. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ F.	0	0	0	0
25. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ G.	0	0	0	0
26. 1,5 „ „ + ½ „ „ „ I.	0	0	0	0
27. 1,5 „ „ Kontrolle	0	0	0	0

Es besteht also unter den einzelnen Aureusstämmen entschieden ein Unterschied in der gerinnungauslösenden Fähigkeit. Ebenso ist das Verhalten der drei Plasmasorten untereinander bemerkenswert, sowie der Umstand, daß die Stämme D., E., F. beim Menschenplasma am langsamsten, beim Pferdeplasma am schnellsten wirkten. In diesem Versuche war fernerhin bemerkenswert, daß die Gerinnsel im Menschenplasma nach 24 St. wieder vollkommen gelöst waren, während sie im Pferdeplasma sich tagelang unverändert hielten. Es waren also wahrscheinlich fibrinolytische Substanzen in dem Menschenplasma vorhanden, die entweder von vornherein schon darin enthalten sein konnten oder erst durch die Staphylokokkeneinsaat darin entstanden. Die Gerinnung trat

viel verzögerter ein als in allen übrigen Versuchen. Gelegentliche Wiederauflösungen der gebildeten Gerinnsel des Menschenplasmas wurden jedoch nach 3 bis 4tägigem Stehen der Röhrchen bei 37° manchmal beobachtet.

Die folgende Tabelle schildert einen Versuch, bei dem es mir darauf ankam, Natriumcitratplasma mit Plasmen zu vergleichen, die durch andere chemische Zusätze gewonnen waren. Ein Teil des Menschenblutes wurde deshalb mit Natriumfluorat in der Weise aufgefangen, daß das Blut als solches 0,2 % Natriumfluorat enthielt. Ein anderer Teil wurde mit Hirudin (Merck) aufgefangen nach der von der Firma beigegebenen Vorschrift. Je 4 ccm des zentrifugierten, vollkommen zellfreien Plasmas wurden dann mit je 4 ccm phys. Kochsalzlösung verdünnt, und zu dem Natriumcitratplasma noch 0,4 ccm einer 10 %igen Natriumcitratlösung, zu dem Natriumfluoratplasma 0,4 ccm einer 2 %igen Natriumfluoratlösung hinzugefügt. Die benutzten Stämme waren eintägigen Agarkulturen entnommen.

Tabelle IV.

	Gerinnung nach		
	1 Std.	2 Std.	3 Std.
1. 1 ccm verdünn. Natriumcitratplasma + 1/4 Öse Staph. aur. A	N	+++	+++
2. 1 „ „ „ + 1/4 „ „ „ B.	0	+++	+++
3. 1 „ „ „ + 1/4 „ „ „ C.	0	+	+++
4. 1 „ „ „ + 1/4 „ „ albus	0	0	0
5. 1 „ „ „ + 1/4 „ B. typhi	0	0	0
6. 1 „ „ „ + 1/4 „ B. coli	0	0	0
7. 1 „ „ „ + 1/4 „ Strept. erysipelat.	0	0	0
8. 1 „ „ „ (Kontrolle)	0	0	0
9. 1 ccm verdünn. Natriumfluoratplama + 1/4 Öse Staph. aur. A.	+	++	+++
10. 1 „ „ „ + 1/4 „ „ „ B.	0	++	+++
11. 1 „ „ „ + 1/4 „ „ „ C.	0	+	+++
12. 1 „ „ „ + 1/4 „ „ albus	0	0	0
13. 1 „ „ „ + 1/4 „ B. typhi	0	0	0
14. 1 „ „ „ + 1/4 „ B. coli	0	0	0
15. 1 „ „ „ + 1/4 „ Strept. erysipelat.	0	0	0
16. 1 „ „ „ (Kontrolle)	0	0	0
17. 1 ccm verdünntes Hirudinplasma + 1/4 Öse Staph. aur. A.	+	+++	+++
18. 1 „ „ „ + 1/4 „ „ „ B.	0	+++	+++
19. 1 „ „ „ + 1/4 „ „ „ C.	0	0	+++
20. 1 „ „ „ + 1/4 „ „ albus	0	0	0
21. 1 „ „ „ + 1/4 „ B. typhi	0	0	0
22. 1 „ „ „ + 1/4 „ B. coli	0	0	0
23. 1 „ „ „ + 1/4 „ Strept. erysipelat.	0	0	0
24. 1 „ „ „ (Kontrolle)	0	0	0

Ebenso verhielten sich die Proben nach 24 und zweimal 24 Stunden. Ein Unterschied der verschiedenen Plasmaarten war nicht festzustellen. Dagegen ist der Unterschied der Intensitat der gerinnungauslösenden Wirkung der drei Aureusstämme bei allen drei Plasmaarten gleichmäßig und Staph. aureus A. wirkte am schnellsten.

Außer den in diesem Versuche geprüften Stämmen anderer Mikroorganismen wurden noch in gleicher Weise untersucht: acht Stämme von B. coli commune (aus der Blase gezüchtet), vier Pneumokokkenstämme, fünf Stämme v. Strept. erysipelatos, ein Stamm B. Friedländer, ein Proteusstamm und ein Anthraxbacillenstamm. Bei allen konnte eine gerinnungverursachende Wirkung nicht nachgewiesen werden.

In weiteren Versuchen überzeugte ich mich dann davon, daß die Gerinnung in dem nach dem oben beschriebenen Modus verdünnten Plasma meistens schneller eintritt als in unverdünntem Plasma.

Weiterhin glaubte ich beobachten zu können, daß in älteren Kulturen die gerinnungmachende Fähigkeit abnimmt. Einen solchen Versuch schildert die folgende Tabelle. 4 ccm Natriumcitraplasma wurden mit 4 ccm phys. NaCl-Lösung und 0,4 ccm 10 $^0/_0$ iger Natriumzitratlösung versetzt.

Tabelle V.

		Gerinnung nach				
		1¼ Std.	1½ Std.	2 Std.	2¼ Std.	3¾ Std.
1. 1 ccm Plasmaverdünnung + ¼ Öse Staph. aur. A.	Agarkultur 5 tägig	0	0	+	++	+++
2. 1 ccm Plasmaverdünnung + ¼ Öse Staph. aur. B.	Agarkultur 5 tägig	0	0	++	+++	+++
3. 1 ccm Plasmaverdünnung + ¼ Öse Staph. aur. C.	Agarkultur 5 tägig	0	0	0	0	+
4. 1 ccm Plasmaverdünnung + ¼ Öse Staph. aur. A.	Agarkultur 1 tägig	++	+++	+++	+++	+++
5. 1 ccm Plasmaverdünnung + ¼ Öse Staph. aur. B.	Agarkultur 1 tägig	+	++	+++	+++	+++
6. 1 ccm Plasmaverdünnung + ¼ Öse Staph. aur. C.	Agarkultur 1 tägig	+	+	+	+	++
7. 1 ccm Plasmaverdünnung (Kontrolle)		0	0	0	0	0

In gleicher Weise wie das menschliche Blutplasma habe ich auch fibrinogenhaltige Exsudate von Menschen untersucht, die mit Natriumcitrat aufgefangen wurden. Auch hier trat nach dem Zusatz von Staph. aureus dieselbe Erscheinung auf. Die Schnelligkeit des Eintritts der Gerinnung jedoch war erheblich verschieden von der beim Blutplasma. Zuerst glaubte ich diesen Unterschied auf den geringeren Gehalt der Exsudate an Fibrinogen zurückführen zu sollen. Doch erwies sich diese Annahme als irrig. Denn selbst bei Exsudaten, die spontan sehr schnell und sehr ausgiebig geronnen, und die eine große Menge von Fibrinogen enthielten, trat die Gerinnung bei Zusatz von Staph. aureus zum mit

Natriumcitrat aufgefangenen Exsudate viel langsamer auf, als im gleichen Blutplasma. Auch erreichte die Gerinnung nicht den gleichen Grad. Die folgende Tabelle zeigt einen derartigen Versuch. Blut und Pleuraexsudat stammten von demselben Patienten. Beide waren mit Natr. citr. aufgefangen, das Blutplasma in der geschilderten Weise verdünnt worden. Das ohne Natr. citr. aufgefangene Exsudat gerann spontan sehr stark.

Tabelle VI.

	Gerinnung nach				
	1 Std.	1½ Std.	2½ Std.	6 Std.	24 Std.
1. 1 ccm zentr. Exsudat + ½ Öse Staph. aur. A.	0	+	+	+	++
2. 1 ccm zentr. Exsudat + ½ Öse Staph. aur. H.	0	N	N	N	++
3. 1 ccm zentr. Plasma + ½ Öse Staph. aur. A.	+	+++	+++	+++	+++
4. 1 ccm zentr. Plasma + ½ Öse Staph. aur. H.	0	N	+++	+++	+++

Die Kontrollen ohne Staphylokokkenzusatz gerannen nicht.

Es kam mir endlich darauf an, das Verhalten der Staph. in reiner Fibrinogenlösung zu prüfen. Das Fibrinogen wurde von Herrn Schumm aus dem Ammoniumoxalatplasma desselben Pferdes hergestellt, dessen Natriumcitratplasma in dem Versuche Tabelle III benutzt war.

Die dargestellte Fibrinogenlösung gerann nach Zusatz von Thrombin (aktiviertes Pferdeserum) sehr schnell.

	Gerinnung nach	
	10 Min.	¼ Std.
2 ccm Fibrinogenlösung + 0,5 ccm Thrombin	+++	+++
2 „ „ + 0,1 „ „	+++	+++
2 „ „ + 0,05 „ „	++	+++

In je 2 ccm dieser Fibrinogenlösung brachte ich nun je ½ Öse eintägiger Staphylokokkenkulturen hinein. Es trat keine Gerinnung ein. Auffallend war, daß sich alle Stämme mit Ausnahme des Staph. A. gut in der Fibrinogenlösung emulsionieren ließen. Der Staph. A. ballte sich zu Klumpen, die sich am Boden absetzten.

II.

Im folgenden halte ich mich an die von Morawitz in seinen durchsichtigen Arbeiten gebrauchten Bezeichnungen unter Voraussetzung der Gültigkeit seiner Gerinnungstheorie.

Es fragte sich: Besitzen die Staphylokokken (aureus) ein Fibrinferment oder eine Vorstufe von diesem?

Es war von vornherein unwahrscheinlich, daß das Bacterium ein fertiges, gegenüber Menschen- und Pferdeblutplasma prompt wirkendes Fibrinferment (Thrombin) enthalten sollte. Durch den zuletzt geschilderten Versuch mit reiner Fibrinogenlösung wurde diese Annahme als nicht in Betracht kommend zurückgewiesen.

Es blieb demnach zu erwägen, ob es sich um ein Thrombogen oder eine Thrombokinase handele. Denn die zur Bildung des Thrombins nötigen Kalksalze können nicht in Betracht kommen. Was den letzten Punkt betrifft, so konnte auch nicht etwa folgendermaßen deduziert werden: Durch den Stoffwechsel der Staphylokokken wird die durch das Citrat zurückgehaltene Ionisation der Kalksalze wieder ausgelöst in der Weise, daß das Citrat irgendwie verändert würde. Dagegen spricht einmal mit Wahrscheinlichkeit die kurze Zeit, die von der Einsaat der Keime bis zur Gerinnung verstreicht. Andrerseits spricht mit Sicherheit der Umstand dagegen, daß das Gerinnungsphänomen ebensogut im Hirudinplasma auszulösen ist. Die Gerinnung im Hirudinplasma spricht überhaupt gegen die Annahme, daß im vorliegenden Falle die Kalksalze in Betracht zu ziehen sind.

Es handelt sich also darum: Thrombogen oder Thrombokinase?

Nach Morawitz kommt das Thombogen nur im Plasma vor. Es ist also von vornherein unwahrscheinlich, daß in den Staphylokokken Thrombogen enthalten sein sollte. Auch konnte diese Ansicht experimentell als irrig bezeichnet werden. Es zeigte sich, daß in Fibrinogenlösungen, die mit Thombokinase (Leberextrakt) und Staphylokokken versetzt wurden, keine Gerinnung auftrat.

Es bleibt also per exclusionem die von vornherein wahrscheinliche Annahme übrig: Der Staphylokokkus aureus enthält eine Thrombokinase, die in menschlichem (und Pferde-) Blutplasma Gerinnung hervorrufen kann. Sie ist füglich in Analogie des Namens Staphylolysin mit Staphylokinase zu bezeichnen.

Die Kenntnis der biologischen Eigenschaften des Staphylokokkus aureus, dieses außerordentlich vielseitigen Mikroorganismus, gewinnt dadurch eine Erweiterung.

Andererseits bedarf die Ansicht von der relativen Spezifizität der tierischen Thrombinase vielleicht durch das eben Gesagte einer Revision, und es können überhaupt manche auf diesem Gebiete fraglichen Punkte einer Klärung entgegengebracht werden.

Es ist klar, daß die Versuche noch in mancher Weise erweitert werden müssen.

Besonderer Erwähnung bedarf noch die Tatsache, daß manche durch Staphylokokkenzusatz zum Gerinnen gebrachte Plasmasorten nach einiger Zeit wieder gelöst waren. Das Phänomen trat meist bei solchem Plasma ein, wo die Gerinnung durch Staph. langsamer und weniger ausgiebig erfolgte als gewöhnlich. Offenbar erklärt sich die Sache so: Der Staphylokokkus aureus ist nicht nur ein Thrombinbildner, sondern hat auch fibrinolytische Fähigkeiten. Das geht aus Versuchen von Hegler hervor, die dieser bald veröffentlichen wird. Diese fibrinolytischen Eigenschaften kommen für gewöhnlich nicht zur Geltung. Sind aber in einem Plasma gerinnunghemmende Stoffe (Antithrombine) in reichlicher Menge vorhanden, so kann sich die Wirkung der fibrinolytischen Eigenschaften des Staph. dem nur mangelhaft gebildeten Gerinnsel gegenüber geltend machen. Es wird weiterhin festzustellen sein, ob derartige Erscheinungen mit pathologischen Zuständen des Blutes in Zusammenhang stehen.

Zum Schluß noch eins. Wie ich in meiner eingangs zitierten Arbeit schon erwähnte, habe ich in Gemeinschaft mit Hegler feststellen können, daß das Blut bei manchen Infektionskrankheiten eine enorm gesteigerte Gerinnungsfähigkeit besitzt. So vor allem bei Streptokokkeninfektionen, bei Staphylokokkämieen, Pneumokokkämieen und Coliinfektionen. Beim Versuche, solchen Leuten Blut abzunehmen, gerinnt dieses meist schon sofort in der Spritze. Man tut dann besser, es aus der Nadel direkt in die mit Natriumcitrat beschickten Gefäße laufen zu lassen. Aber auch damit kommt man nicht immer zum Ziele. Denn entweder gerinnt das Blut schon in der Kanüle selbst, oder es vermag der Natriumcitratzusatz, selbst wenn er verdreifacht und verzehnfacht wird, die Gerinnung nicht hintanzuhalten. Vielleicht, so schloß ich damals, liegt in diesem Phänomen der Ausdruck einer Abwehrmaßregel oder einer

reaktiven Tätigkeit des Organismus. Jedenfalls ist die Erscheinung wahrscheinlich der Hauptsache nach auf eine Vermehrung des Fibrinogens zurückzuführen. Darüber liegen schon Beobachtungen vor, daß bei Tieren, die mit Streptokokken oder Pneumokokken infiziert waren, eine Fibrinogenvermehrung im Blute festgestellt werden konnte. Jedenfalls muß aber bei den Staphylokokkämieen, wo die gesteigerte Gerinnbarkeit konstatiert wird, die Möglichkeit erwogen und experimentell erörtert werden, daß es sich hierbei auch um die Mitbeteiligung der Staphylokinase handelt.

Über die Veränderungen des Gasstoffwechsels nach Ausschaltung des Leberkreislaufs.

Von

Vittorio Scaffidi.

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie der Universität zu Neapel.)

(Eingegangen am 13. September 1908.)

Mit 5 Figuren im Text.

Es ist bekannt, daß bei den Vögeln der portorenale, sog. Jacobsonsche Blutkreislauf, eine Unterbindung der Vena porta, und damit den Ausschluß des Leberkreislaufs gestattet, ohne daß es nötig wäre, die Ecksche Fistel anzulegen, wie man es bei Säugern zu tun gezwungen ist.

Die hier zu besprechenden Versuche sind an Enten vorgenommen worden, an Vögeln, die sich sehr gut zu solchen Untersuchungen eignen, weil einerseits die Operation verhältnismäßig leicht auszuführen ist und es andererseits möglich ist, die Ernährung der Versuchstiere mit der größten Genauigkeit zu regulieren.

Die Tiere wurden, um die von ihnen ausgeatmete Luft aufzufangen, während 20 bis 30 Minuten unter eine Glocke gebracht, welcher auf einer Seite mittels einer Bleiröhre Gartenuft zugeführt wurde. Auf der andern Seite stand die Glocke, mittels eines starken Gummischlauches, mit einem Gefäß voll Wasser in Verbindung, dessen Inhalt genau bestimmt worden war. Dieses Gefäß stand mit einem zweiten, tieferstehenden von ganz gleichem Inhalte in Verbindung. In dieses letztere wurde langsam das im ersteren enthaltene Wasser abfließen gelassen und so die Luft aus dem Raume, in dem das Tier geatmet hatte, gesammelt. Die Bestimmungen des CO_2 und O_2

in der so gesammelten Luft wurde mittelst des Zuntzschen Apparates[1]) ausgeführt. Unmittelbar vor jeder dieser Bestimmungen wurde der Gehalt der Gartenluft an Sauerstoff bestimmt. Diese Luft zeigte sich konstant von CO_2 frei.

Die Enten wurden, bevor die Versuche eingeleitet wurden, 15 bis 30 Tage im Laboratorium gehalten, um sie an die Manipulationen bei den Bestimmungen zu gewöhnen, so daß sie bei denselben ruhig atmeten, wie die Konstanz der Werte von CO_2 und O_2 in der von ihnen ausgeatmeten Luft, welche nach einer gewissen Zahl von Bestimmungen sich einstellte, beweist. Auch wurde ihnen während dieser Zeit die für die ganze Dauer der Experimente gewählte Menge Nahrung gereicht, d. h. jedem Tiere 50 oder 60 g Mais im Tage. Bei einzelnen Versuchen wurde diese Quantität Futter täglich in einem Male gereicht, bei andern in zwei Tagesgaben und immer zur gleichen Stunde. Gewöhnlich fraßen die Tiere nach wenig Tagen das ihnen gereichte Futter alsbald auf; andernfalls wurden sie damit gestopft, bis sie das genaue Quantum aufgenommen hatten. So wurde die Nahrungszufuhr auf das genaueste reguliert.

In den folgenden Tabellen sind die letzten der der Operation vorangehenden Bestimmungen von CO_2 und O_2 in der Atmungsluft verzeichnet, deren Werte, wie schon bemerkt, ziemlich konstante oder nur innerhalb enger Grenzen schwankende Perzentualen der beiden Gase zeigen. Wenn dieser Zustand erreicht worden war, wurden die Enten operiert.

Nach Öffnung der Bauchhöhle wurde rasch eine Ligatur um die Hilusgefäße der Leber gelegt und weiter zwei kleine Gefäße unterbunden, welche beinahe konstant aufzufinden und von der Magengegend zum linken Leberlappen ziehen. Die Leber sinkt nach erfolgten Unterbindungen zusammen und verkleinert sich augenscheinlich. Es wurde in diesem Zustande immer ein kleines Stückchen des Organes zur mikroskopischen Untersuchung abgetragen, ein Eingriff der zugleich zur Kontrolle diente, daß die Blutzufuhr zum Organe vollkommen aufgehoben worden war. Nach der Operation erholten sich die Enten rasch, so daß die Bestimmungen des CO_2 und O_2, wie sie oben an-

[1]) Magnus-Levy, Pflügers Archiv 55.

gegeben, nach 48 Stunden wieder aufgenommen werden konnten. Sie wurden dann mehrere Tage hindurch fortgesetzt, und zwar von 6 bis zu 25 Tagen.

Die Ergebnisse dieser Bestimmungen sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt, in welchen sowohl die Prozentzahlen des CO_2 und des O_2 der einzelnen Bestimmungen, als auch die Werte des in einer Stunde abgegebenen CO_2 und des in der gleichen Zeit aufgenommenen O_2 und die Gewichte von CO_2 und O_2 pro Kilo Tier und pro Stunde angegeben sind. Endlich sind in den Tabellen auch die Respirationsquotienten angegeben, welche in Volumeneinheiten ausgedrückt sind.

Versuch I.

Weibliche Ente wird nach 32tägiger Beobachtung im Laboratorium, während welcher Zeit täglich eine Bestimmung des CO_2 und des O_2 in der Atmungsluft gemacht wurde, operiert. Bei den ersten dieser Bestimmungen ergaben sich sehr große Schwankungen in den Prozentzahlen des CO_2 und des O_2, welche auf das äußerst unregelmäßige Atmen des sehr aufgeregten Tieres während der Bestimmung zurückzuführen sind. Allmählig gewöhnt es sich an den Aufenthalt unter der Glocke, verbleibt dort ruhig und atmet regelmäßig.

Es werden die Hilusgefäße der Leber unterbunden und ebenso die beiden Gefäßchen, die sich aus der Magengegend zum linken Leberlappen ziehen. Gleich nach ausgeführten Ligaturen erscheint die Leber kleiner und blaß. Es wird ein Stückchen derselben abgetragen, was ohne Blutverlust aus dem verletzten Organe geschieht. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt es beginnende Verfettung. Unmittelbar vor der Operation wiegt die Ente 1150 g. In den zwei ersten, auf den Eingriff folgenden Tagen frißt das Tier die Hälfte des gereichten Futters (Gesamtmenge 60 g Mais pro Tag) und verliert 10 g seines Gewichtes. Das Futter wurde sowohl in der der Operation vorangehenden Zeit als in der auf dieselbe folgenden zwischen 11 und 12 Uhr vormittags verabreicht. Die Bestimmungen in der Atmungsluft sind täglich nachmittags 4 bis 5 Stunden nach der Fütterung vorgenommen worden.

Tabelle I. Versuch 1.

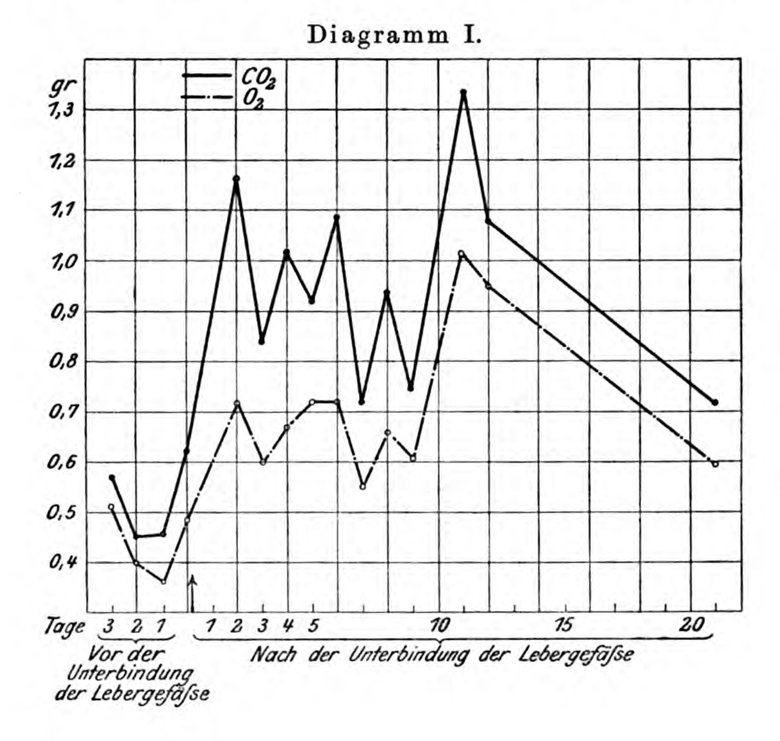
		Tageszeit	Temperatur in C°	Barometrischer Druck mm	Dauer des Experiments in Minuten	Ausgeschiedene CO_2 % ccm	Absorbierter O_2 % ccm	Ausgeschiedene CO_2 pro Stunde ccm	Absorbierter O_2 pro Stunde ccm	Ausgeschiedene CO_2 in Gramm		Absorbierter O_2 in Gramm		Respiratorischer Quotient	Gewicht des Tieres g
										pro Stunde	proKilo-Stunde	pro Stunde	proKilo-Stunde		
Vor der Unterbindung der Lebergefäße	3 Tage	Nachmittag	14	753,2	29	1,05	1,30	372,1	460,7	0,6838	0,5795	0,6097	0,5167	0,807	1140
	2 „	„	15	753,2	22	0,60	0,75	280,3	350,4	0,5126	0,4507	0,4615	0,4057	0,800	
	1 Tag	„	15	755,0	21	0,60	0,65	293,7	318,1	0,5263	0,4617	0,4201	0,3685	0,923	
	2 Stdn.	„	15	754,3	25	0,95	1,03	390,6	424,6	0,7153	0,6275	0,5600	0,4912	0,922	
										Mittel	0,5298	—	0,4456	—	
Nach der Unterbindung der Lebergefäße	2 Tage	Nachmittag	15	755,9	22	1,15	1,35	717,0	630,6	1,3190	1,1670	0,8149	0,7211	1,11	1130
	3 „	„	14	759,8	19	0,95	0,95	513,6	513,6	0,9528	0,8432	0,6862	0,6072	1,00	
	4 „	„	15	761,4	23	1,40	1,30	625,2	580,8	1,1560	1,0230	0,7732	0,6843	1,076	
	5 „	„	15	763,9	21	1,15	1,25	562,8	611,4	1,0440	0,9244	0,8172	0,7232	0,920	
	6 „	„	15	762,5	21	1,35	1,25	666,6	611,4	1,2360	1,0930	0,8161	0,7222	1,08	
	7 „	„	16	765,6	22	0,95	1,00	443,4	466,8	0,8179	0,7238	0,6226	0,5510	0,95	
	8 „	„	16	761,0	21	1,20	1,20	586,8	586,8	1,0800	0,9387	0,7775	0,6606	1,00	1150
	9 „	„	16	750,9	21	0,95	1,10	464,4	538,3	0,8544	0,7430	0,7036	0,6118	0,863	
	11 „	„	16	760,9	19	1,55	1,65	838,2	892,8	1,5450	1,3410	1,1820	1,0280	0,939	
	12 „	„	15	756,8	22	1,45	1,79	678,6	833,0	1,2460	1,0830	1,1030	0,9590	0,828	1125
	21 „	„	15	754,0	23	1,00	1,15	444,8	512,7	0,8163	0,7258	0,6762	0,6011	0,869	
										Mittel	0,9645		0,7154		

Aus der Tabelle I sind die Veränderungen im respiratorischen Stoffwechsel nach Unterdrückung des Leberkreislaufes ersichtlich. Die Menge des ausgeatmeten CO_2 schwankt vor der Operation zwischen 0,45 und 0,62 g pro Kilo Tier und pro Stunde, nach der Operation hingegen erhält man während der ersten 12 Tage ein Maximum von 1,34 g pro Kilostunde und ein Minimum von 0,72 g, welches am sechsten Tage nach der Operation verzeichnet wird. Ebenso schwankt O_2 vor der Operation zwischen einem Minimum von 0,36 g und einem Maximum von 0,51 pro Kilostunde, steigt aber nach der Operation in den auf diese folgenden ersten 12 Tagen auf ein Maximum von 1,02 resp. ein Minimum von 0,60 g pro Kilostunde.

Auch der Respirationsquotient, welcher schon vor der Operation ziemlich hoch war (zwischen 0,80 und 0,92), steigt nach der Operation in den ersten Tagen über die Einheit.

Die Schwankungen der beiden Gase (CO_2 und O_2) in der ausgeatmeten Luft sind auch im Diagramm I dargestellt, in

Diagramm I.



welchem man leicht das Verhalten der beiden Gase vor und nach der Operation übersehen kann.

Die Linien, welche die Mengen von CO_2 und O_2 darstellen, zeigen Schwankungen vor und nach der Operation; in dieser zweiten, d. h. der auf die Operation folgenden Periode verbleiben sie aber immer höher, als dies vor der Operation der Fall ist.

Dies rasche Ansteigen der Mengen von CO_2 in der ausgeatmeten Luft, welchem ein Zunehmen auch von O_2 entspricht, wird man auch in allen folgenden Versuchen zu verzeichnen haben, und ebenfalls werden in diesen ziemlich große Ausdehnungen der Schwankungen in den Mengen der beiden Gase bei den verschiedenen Bestimmungen nach der Operation auffallen. Diese Schwankungen bewegen sich in dieser Periode innerhalb weiterer Grenzen, als dies vor dem Eingriffe stattfindet.

Die Ente I wird am 21. Tage nach der Operation getötet. Bei der Obduktion zeigt sich beträchtliche Verfettung der Leber. Das Organ ist an einzelnen Stellen, der Gegend entsprechend, an welcher das Stückchen zur mikroskopischen Untersuchung bei der Operation entnommen worden war, mit der Bauchwand verwachsen. Die innere Fläche der Leber, entsprechend dem Hilus, zeigt sich mit der Magenwand verwachsen. So hat sich eine ganz umschränkte Zirkulation bereits wieder herstellen können, teils mittels der kleinen, von der Bauchwand aus neugebildeten Gefäßchen, teils mittels derjenigen, die von der Magenwand aus durch die Adhärenzen dem Organe zugewachsen sind.

Versuch 2.

Männliche Ente, wird 10 Tage im Laboratorium gehalten, ehe die Unterbindung der Lebergefäße vorgenommen wird. Das Tier erhält täglich 60 g Mais um 12 Uhr mittags. Die Bestimmungen von CO_2 und O_2 in der ausgeatmeten Luft wurden täglich zwischen 5 und 6 Uhr nachmittags vorgenommen; verschiedene Male wurden sie auch um 9 Uhr morgens gemacht. Es wurden alle zur Leber ziehenden Gefäße unterbunden und, gleich nach dieser Operation, ein Stüchen von der Leber ab-

Tabelle II. Versuch 2.

		Tageszeit	Temperatur in C°	Barometrischer Druck mm	Dauer des Experiments in Minuten	Ausgeschiedene CO_2 % ccm	Absorbierter O_2 % ccm	Ausgeschiedene CO_2 pro Stunde ccm	Absorbierter O_2 pro Stunde ccm	Ausgeschiedene CO_2 in Gramm		Absorbierter O_2 in Gramm		Respiratorischer Quotient	Gewicht des Tieres g
										pro Stunde	proKilo-Stunde	pro Stunde	proKilo-Stunde		
Vor der Unterbindung der Lebergefäße	4 Tage	Nachmittag	15	752,6	28	1,10	1,30	405,6	477,3	0,7419	0,6744	0,6286	0,5715	0,804	1100
	2 „	Vormittag	15	753,9	20	0,50	0,95	256,8	487,0	0,4714	0,4276	0,6423	0,5869	0,526	
	1 Tag	Nachmittag	16	760,9	24	0,85	1,10	364,0	471,1	0,6697	0,6088	0,6242	0,5674	0,772	
	2 Stdn.	„	15	762,5	22	0,60	0,95	280,2	443,4	0,5189	0,4715	0,5932	0,5392	0,631	
										Mittel	0,5455		0,5552		
Nach der Unterbindung der Lebergefäße	2 Tage	Nachmittag	15	754,2	24	1,15	1,63	493,0	697,8	0,9029	0,8360	0,9224	0,8541	0,705	1080
	3 „	„	15	751,9	23	1,00	1,35	446,4	603,3	0,8142	0,7539	0,7935	0,7347	0,744	
	4 „	Vormittag	15	751,9	26	1,70	1,98	873,6	1017,0	1,593	1,4750	1,338	1,2380	0,868	
		Nachmittag	15	754,9	24	1,50	1,85	641,9	792,3	1,177	1,0900	1,046	0,9688	0,810	
	5 „	Vormittag	14	755,3	24	1,25	1,55	535,2	669,6	0,9908	0,9436	0,8886	0,8463	0,800	1050
		Nachmittag	14	754,8	24	1,35	1,65	579,5	706,6	1,068	1,0170	0,9376	0,8930	0,818	
	6 „	„	15	752,0	24	1,45	1,75	621,0	749,4	1,134	1,0800	0,9857	0,9387	0,828	
	7 „	„	14	750,2	21	0,95	1,10	490,8	538,2	0,8995	0,8555	0,7094	0,6756	0,863	
	8 „	„	14	756,3	21	0,90	1,30	440,4	636,3	0,8126	0,7739	0,8455	0,8052	0,692	
	9 „	„	15	756,8	23	1,10	1,43	491,4	639,0	0,9036	0,8608	0,8462	0,8059	0,769	1050
	11 „	„	15	757,1	26	1,05	1,26	414,6	498,0	0,7624	0,7260	0,6600	0,6289	0,885	
										Mittel	0,9465		0,8508		

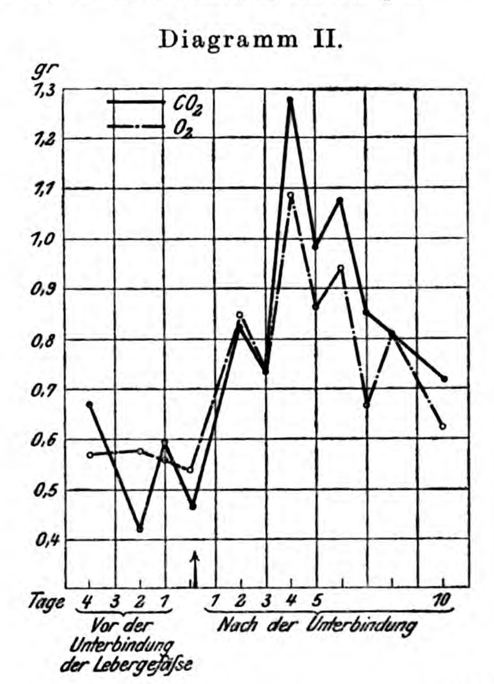
getragen, welche sich verkleinert hat, blaß erscheint und bei der Verletzung nicht blutet.

Zwei Tage nach dem Eingriffe werden die Bestimmungen von CO_2 und O_2 in der ausgeatmeten Luft wieder aufgenommen; während diesen zwei Tagen frißt die Ente täglich 25 g Mais.

Aus der beigefügten Tabelle II sind die Veränderungen in dem respiratorischen Stoffwechsel ersichtlich, welche plötzlich nach der Operation eingetreten sind. Die Ergebnisse dieses Versuchs entsprechen denjenigen des vorhergehenden, sowohl was die Zunahme des CO_2 als auch was die Zunahme des aufgenommenen O_2 anlangt.

Auch der Respirationsquotient erscheint erhöht, wenn er auch inerhalb weiter Grenzen schwankt (zwischen 0,69 und 0,88). Diese starken Schwankungen des Respirationsquotientes sind aber auch vor der Operation bemerkt worden, in welcher Zeit ein plötzliches Abfallen desselben öfters eingetreten ist. Auch bei anderen Enten ist dies der Fall gewesen, ohne daß es mir gelungen wäre, diese Beobachtungen mit irgendeiner wahrnehmbaren Ursache in Verbindung zu bringen.

Diagramm II.



Im Diagramm II, in welchem die Variationen in der Ausscheidung der CO_2 und der Aufnahme des O_2 dargestellt sind, zeigt sich im vorliegenden Falle, daß die Kurve des O_2 an verschiedenen Punkten mit derjenigen des CO_2 sich schneidet; diese Punkte entsprechen niedrigen Respirationsquotienten.

Diese Ente wird 12 Tage nach der Operation getötet. Die Leber ist verkleinert, von bräunlicher Farbe und zeigt sich mit der Umgebung des Hilus und mit einem größeren Teile der unteren Oberfläche des Organes mit der Magenwand verwachsen. Bei dem Durchschnitt rinnt Blut aus der Leber, wenn auch nur in geringer Menge, die größeren intrahäpatischen Äste der Porta aber sind blutführend.

Versuch 3.

Männliche Ente wird vor der Operation während 25 Tagen im Laboratorium gehalten. Das Tier erhält immer täglich 50 g Mais in einer Fütterung um 12 Uhr mittags. Die Bestimmungen des CO_2 und O_2 werden täglich um 9 Uhr morgens und um 5 Uhr abends gemacht. Das Tier erholt sich rasch nach der Operation, die, wie schon oben angegeben, vollzogen wurde. Die Leber erscheint unmittelbar vor der Operation normal. Gleich nach der Unterbindung der Gefäße ist das Organ blaß und verkleinert.

Die Folgen der Unterbindung des Leberkreislaufes erscheinen in diesem Tiere weniger auffallend als in den beiden vorhergehenden Fällen, obgleich sie nach ihrem allgemeinen Charakter

Diagramm III.

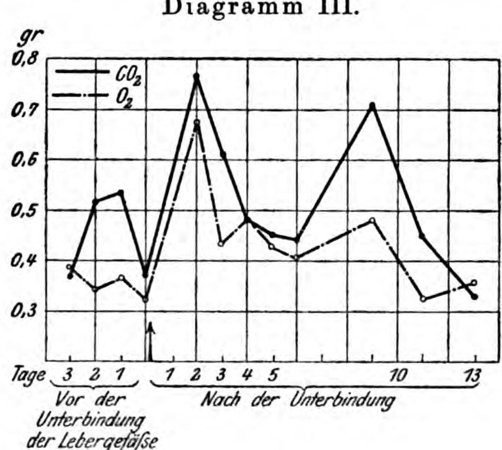


Tabelle III. Versuch 3.

		Tageszeit	Temperatur in C°	Barometrischer Druck mm	Dauer des Experiments in Minuten	Ausgeschiedene CO_2 % ccm	Absorbierter O_2 % ccm	Ausgeschiedene CO_2 pro Stunde ccm	Absorbierter O_2 pro Stunde ccm	Ausgeschiedene CO_2 in Gramm		Absorbierter O_2 in Gramm		Respiratorischer Quotient	Gewicht des Tieres g
										pro Stunde	pro Kilo-Stunde	pro Stunde	pro Kilo-Stunde		
Vor der Unterbringung der Lebergefäße	3 Tage	Vormittag	16	760,3	32	0,75	1,07	240,6	343,2	0,4411	0,3778	0,4541	0,3881	0,700	1170
	2 „	Nachmittag	18	760,0	26	0,75	0,90	316,4	309,6	0,5900	0,5160	0,4058	0,3468	0,833	
	1 Tag	Vormittag	17	761,6	30	0,70	1,05	239,4	359,4	0,6222	0,5318	0,4745	0,4056	0,666	
		Nachmittag	18	762,0	30	0,70	0,85	239,4	291,0	0,6193	0,5416	0,3824	0,3268	0,823	
	6 Stdn.	Vormittag	17	762,2	28	0,65	0,95	238,2	348,6	0,4353	0,3720	0,3723	0,3182	0,684	
										Mittel	0,4678		0,3571		
Nach der Unterbindung der Lebergefäße	2 Tage	Vormittag	17,8	761,1	31	1,40	1,71	463,8	594,6	0,8463	0,7295	0,7883	0,6726	0,812	1160
		Nachmittag	19		29	1,45	1,65	513,6	584,4	0,9327	0,8040	0,7625	0,6880	0,878	
	3 „	Vormittag	19	758,5	31	0,95	0,88	317,4	291,6	0,5738	0,4949	0,3798	0,3274	1,08	
		Nachmittag	19,5		32	1,45	1,55	465,6	497,4	0,8421	0,7260	0,6479	0,5585	0,936	
	4 „	Vormittag	19,8	755,5	30	0,90	1,25	307,8	427,8	0,5518	0,4819	0,5523	0,4824	0,720	1145
	5 „	Vormittag	19	758,6	30	0,85	1,10	291,0	376,8	0,5256	0,4588	0,4908	0,4286	0,772	
		Nachmittag	20		30	0,85	1,05	291,0	384,6	0,5255	0,4581	0,4986	0,4354	0,809	
	6 „	Vormittag	19	761	39	0,92	1,41	242,4	371,4	0,4402	0,3844	0,4850	0,4236	0,652	
		Nachmittag	20,8		36	1,10	1,25	313,8	356,4	0,5627	0,5007	0,4611	0,4027	0,880	
	9 „	„	26	765,2	34	1,55	1,43	468,0	431,4	0,8266	0,7187	0,5558	0,4833	1,07	1150
	11 „	„	26	759,1	26	0,75	0,75	296,4	296,4	0,5193	0,4515	0,3724	0,3238	1,00	
	13 „	„	22	762,7	26	0,55	0,80	217,2	314,2	0,3899	0,3390	0,4051	0,3522	0,687	
										Mittel	0,5456		0,4648		

denjenigen der anderen Versuche vollkommen parallel verlaufen. So ist aus Tabelle III zu ersehen und auch aus Diagramm III, daß am zweiten Tage nach der Operation die Mengen des ausgeatmeten CO_2 und die des absorbierten O_2 sowohl, als auch der Respirationsquotient, sich beträchtlich erhöhen.

Während dieser letztere Wert sich während der Tage, in denen die Ente beobachtet worden, sich hoch erhält, sinken die Werte des ausgeatmeten CO_2 und des absorbierten O_2 rasch, von Zeit zu Zeit aber einzelne Erhöhungen erleidend.

Bei der Obduktion sieht man, daß die Leber auf einer großen Fläche mit der Bauchwand verwachsen ist. Ebenso ist eine breite Zone um den Leberhilus mit der Magenwand verwachsen. Es findet sich fettige Degeneration des Organes, das beim Durchschnitt sich ziemlich blutreich zeigt.

Versuch 4.

Weibliche Ente wird nach einmonatlichen Verweilen im Laboratorium operiert. Die ersten der vor der Operation vollzogenen Bestimmungen des Atmungsstoffwechsels ergeben inkonstante Werte; später aber werden die Mengen des ausgeatmeten CO_2 und des absorbierten O_2 gleichmäßiger und schwanken nunmehr innerhalb enger Grenzen.

Während der Operation verliert das Tier etwas Blut, da die Oberfläche der leicht an der Bauchwand adhärenten Leber ein wenig verletzt wird. Die Hilusgefäße und die beiden schon öfters erwähnten Gefäße, die vom Magen zum linken Leberlappen ziehen, werden unterbunden.

Das Tier wird sowohl vor als nach der Operation mit täglich 50 g Mais ernährt, die in zwei gleichen Teilen um 12 Uhr mittags und um 7 Uhr Abends gereicht werden.

Gleich nach dem erlittenen Eingriffe scheint die Ente etwas schwach; sie erholt sich aber rasch wieder, und schon am vierten Tage frißt sie das gereichte Futter willig.

Die Bestimmungen an der ausgeatmeten Luft werden täglich 2 mal, und zwar morgens um 9 Uhr und nachmittags um 5 Uhr, also 5 resp. 14 Stunden nach den Fütterungen ausgeführt.

Tabelle IV. Versuch 4.

		Tageszeit	Temperatur in C°	Barometrischer Druck mm	Dauer des Experiments in Minuten	Ausgeschiedene CO_2 % ccm	Absorbierter O_2 ccm	Ausgeschiedene CO_2 pro Stunde ccm	Absorbierter O_2 pro Stunde ccm	Ausgeschiedene CO_2 in Gramm pro Stunde	Ausgeschiedene CO_2 in Gramm pro Kilo-Stunde	Absorbierter O_2 in Gramm pro Stunde	Absorbierter O_2 in Gramm pro Kilo-Stunde	Respiratorischer Quotient	Gewicht des Tieres g
Vor der Unterbindung der Lebergefäße	3 Tage	Nachmittag	26	765,2	28	1,05	1,25	385,2	475,8	0,6803	0,5233	0,6027	0,4636	0,840	1300
	2 „	Vormittag	25	765,1	30	1,00	1,22	342,6	419,4	0,6080	0,4676	0,5345	0,4112	0,819	
		Nachmittag	26	763,0	29	1,25	1,65	442,8	583,8	0,7816	0,6013	0,7375	0,5673	0,757	
	1 Tag	Nachmittag	24	763,0	30	1,10	1,45	376,8	506,4	0,6700	0,5166	0,4467	0,4975	0,758	
	8 Stdn.	Vormittag	24,8	759,9	25	0,75	0,96	368,4	417,0	0,6493	0,5034	0,5279	0,4092	0,781	1290
	1 Stde.	Nachmittag	27	759,0	28	1,17	1,50	428,4	550,2	0,7470	0,5791	0,6887	0,5339	0,780	
										Mittel	0,5319		0,4603		
Nach der Unterbindung der Lebergefäße	2 Tage	Vormittag	26	760	29	1,10	1,67	389,4	612,6	0,6831	0,5379	0,7709	0,6070	0,659	1270
		Nachmittag	27		29	1,30	1,60	460,2	564,5	0,7328	0,5770	0,7126	0,5598	0,812	
	3 „	Vormittag	26	760	26	1,25	1,67	493,8	608,4	0,8662	0,6821	0,7629	0,6007	0,748	
		Nachmittag	26,6		23	1,25	1,39	558,6	620,4	0,9708	0,7644	0,7786	0,6134	0,899	
	4 „	Vormittag	25	756	25	1,05	1,45	489,0	547,8	0,8573	0,6750	0,6906	0,5438	0,724	
		Nachmittag	27		31	1,80	2,04	596,4	676,2	1,263	0,8160	0,8420	0,6630	0,882	
	5 „	Vormittag	26	757,3	31	1,40	1,87	463,8	613,8	0,8103	0,6483	0,7691	0,6153	0,743	1250
	6 „	Vormittag	24	757,9	24	0,80	1,00	342,6	428,4	0,6051	0,4441	0,5434	0,4347	0,800	
	7 „	Vormittag	24	761,2	34	1,45	1,59	438,0	480,6	0,7767	0,6214	0,6121	0,4896	0,912	
		Nachmittag	24	761,6	30	1,95	2,10	667,8	719,4	1,281	0,9487	0,9175	0,7339	0,928	
	10 „	Vormittag	23	762,4	29	1,20	1,52	425,3	541,0	0,7598	0,6306	0,6942	0,5761	0,789	
		Nachmittag	25	762	30	1,50	1,83	520,7	625,0	0,9203	0,7637	0,7933	0,6583	0,819	
										Mittel	0,6791		0,5913		

Aus der Tabelle IV ist ersichtlich, daß die Mengen des abgegebenen CO_2 und des aufgenommenen O_2 nach der Ligatur der Lebergefäße zugenommen haben, wenn auch in nicht so großem Maße wie in Versuch 1 und 2.

Die Mengen des CO_2 schwanken innerhalb enger Grenzen, deren kleinste Werte den höchsten der vor der Operation konstatierten sich nähern, und das gleiche ist für die Mengen des aufgenommenen O_2 zu verzeichnen.

Auch der Respirationsquotient erfährt die gleichen Veränderungen, wie sie für die beiden ersten Experimente angegeben wurden, jedoch in etwas geringerem Maße.

Bei der Obduktion erscheint die Leber verkleinert, mit den schon oben angegebenen Adhärenzen, durch welche eine beschränkte Bahn der Blutzufuhr zum Organe sich wiederhergestellt hat. Beim Durchschnitt des Organes zeigt sich dasselbe verhältnismäßig blutreich.

Versuch 5.

Männliche Ente von 1250 g Gewicht. Die Unterbindung wird nach 40tägigem Aufenthalte des Tieres im Laboratorium vorgenommen, und nachdem die Bestimmungen CO_2 und des O_2 in der Ausatmungsluft sich konstant zeigen. Das Tier frißt regelmäßig 50 g Mais im Tage, die auf zwei Portionen verteilt werden. Die Portalgefäße der Leber werden unterbunden: die beiden gewöhnlich aufzufindenden Gefäße, welche von der Magengegend zum linken Leberlappen ziehen, sind in in diesem Falle nicht vorhanden.

Die Bestimmungen des CO_2 und des O_2 werden nach der Operation nur während 7 Tagen gemacht, da das Tier vom fünften Tage an das Futter verweigert, welches es mehr als 24 Stunden im Kropfe behält, wenn es ihm zwangsweise eingeführt wird.

Aus der Tabelle V ist ersichtlich, daß, wie in den vorhergehenden Fällen, das abgegebene CO_2 und das aufgenommene O_2 nach der Unterbindung der Lebergefäße vermehrt sind, jedoch in geringerem Maße als im Falle 1 und 2. Es schwankte vor der Ausschaltung des Leberkreislaufes das abgegebene CO_2 zwischen 0,42 und 0,49 g pro Kilo-Stunde, nach der erfolgten Unterbindung der Lebergefäße aber zwischen 0,50 und 0,72

Tabelle V. Versuch 5.

		Tageszeit	Temperatur in C°	Barometrischer Druck mm	Dauer des Experiments in Minuten	Ausgeschiedene CO_2 % ccm	Absorbierter O_2 % ccm	Ausgeschiedene CO_2 pro Stunde ccm	Absorbierter O_2 pro Stunde ccm	Ausgeschiedene CO_2 in Gramm		Absorbierter O_2 in Gramm		Respiratorischer Quotient	Gewicht des Tieres g
										pro Stunde	proKilo-Stunde	pro Stunde	proKilo-Stunde		
Vor der Unterbindung der Lebergefäße	3 Tage	Vormittag	25	756	25	0,75	1,00	308,4	411,0	0,5469	0,4257	0,5174	0,4074	0,790	1270
	2 „	„	26	757,3	30	1,05	1,19	359,4	407,4	0,6272	0,4939	0,5225	0,4114	0,882	
	1 Tag	„	24	757,9	27	0,80	1,10	304,2	418,8	0,5373	0,4231	0,5288	0,4164	0,727	
	6 Stdn.	„	24	761,2	34	1,10	1,25	331,8	377,4	0,5884	0,4633	0,4807	0,3785	0,880	
										Mittel	0,4515		0,4034		
Nach der Unterbindung der Lebergefäße	2 Tage	Vormittag	25	761,6	25	1,00	1,33	423,0	546,7	0,7476	0,5981	0,6939	0,5552	0,752	1250
	3 „	„	24	762,4	30	1,35	1,70	472,5	583,8	0,8391	0,6712	0,7445	0,5956	0,794	
	4 „	„	23	762,4	24	0,95	1,25	406,8	425,2	0,7258	0,5807	0,5448	0,4359	0,760	
	5 „	„	25	762,0	23	0,80	0,91	357,5	406,6	0,6318	0,5055	0,5161	0,4129	0,879	
	6 „	„	26	762,0	32	1,60	2,00	513,8	642,4	0,9040	0,7232	0,6484	0,5199	0,800	
	7 „	„	24	760,4	28	1,10	1,32	403,8	484,5	0,7151	0,5722	0,6163	0,4930	0,833	
										Mittel	0,6085		0,5021		

pro Kilo-Stunde. Die Werte für das aufgenommene O_2 sind vor dem Eingriffe zwischen 0,37 g und 0,41 g inbegriffen, nach demselben aber steigen sie auf 0,41 bis 0,59 g pro Kilo-Stunde.

Bei der Obduktion findet man ähnliche Adhärenzen der Leber wie in den vorhergehenden Fällen. Die Leber erscheint verkleinert und etwas bräunlich gefärbt. Beim Durchschnitte entrinnt ihr nur ganz wenig Blut.

Die bei den hier besprochenen Versuchen erhaltenen Ergebnisse haben also alle das gemeinschaftlich, daß nach Unterdrückung des Leberkreislaufes die Mengen des abgegebenen CO_2 und die des aufgenommenen O_2 sich vermehrt zeigen, und zwar in höherem Maße bei den beiden ersten Versuchen als bei den andern.

Aus den Werten, welche den durchschnittlichen Mengen des CO_2 und des O_2 vor und nach der Operation in Gramm und pro Kilo-Stunde berechnet, darstellen, kann man ersehen, welches die Veränderungen sind, die sich in dem Verhalten der beiden Gase ergeben, sowohl aus dem Diagramm V (siehe unten: Diagramm V), in welchem diese Werte in Gramm und pro Kilo-Stunde in senkrechten Säulen dargestellt sind, als aus Tabelle VI.

Tabelle VI.

	Mittelwert der ausgeschiedenen CO_2 pro Kilo-Stunde in Gramm			Mittelwert des absorbierten O_2 pro Kilo-Stunde in Gramm		
	Vor der Unterbindung der Lebergefäße	Nach der Unterbindung	Differenz	Vor der Unterbindung	Nach der Unterbindung	Differenz
Versuch 1	0,5298	0,9645	+ 0,4343	0,4455	0,7154	+ 0,2699
„ 2	0,5455	0,9465	+ 0,4010	0,5552	0,8508	+ 0,3056
„ 3	0,4678	0,5456	+ 0,0778	0,3775	0,4648	+ 0,1073
„ 4	0,5319	0,6791	+ 0,1472	0,4603	0,5913	+ 0,1310
„ 5	0,4515	0,6085	+ 0,1570	0,4035	0,5021	+ 0,0986

Bei den beiden ersten Versuchen hat man also nach der Operation eine Zunahme des CO_2 von 0,43 g und 0,40 g; be den andern Versuchen ist die Differenz in g 0,07, 0,14, 0,15. Es steigt auch das aufgenommene O_2 bei den ersten beiden

Enten nach dem Eingriffe um 0,27 g resp. 0,30 g, während bei den andern Enten diese Zunahme zwischen 0,098 und 0,13 g schwankt.

Es besteht die Zunahme also konstant, wenn auch nicht immer im gleichen Maße, was von verschiedenen Ursachen abhängig sein kann wie ich später andeuten möchte, nachdem die zwei unten folgenden Kontrollversuche dargelegt worden sein werden, welche ausgeführt wurden um zu konstatieren ob die Schwankungen in den Zunahmen des CO_2 und des O_2 von andern Faktoren als der Ausschaltung des Leberkreislaufes abhängig sein könnten wie z. B. von dem operativen Eingriffe, der, man möge ihn noch so rasch und sorgfältig vornehmen, doch eine Rückwirkung auf das Tier haben muß.

Versuch 6.

Weibliche Ente, welche 1085 g wiegt. Sie wird 22 Tage im Laboratorium gehalten. Sie erhält täglich eine einmalige Ration von 60 g Mais um 10 Uhr vormittags, und es wird darauf sorgfältig geachtet, daß dieses Futter um 12 Uhr mittags vollkommen verzehrt worden sei.

Nach Ablauf dieser Zeit, sobald das Tier bei den Bestimmungen des CO_2 und O_2 sich ruhig verhält und die Ergebnisse sich folgender Bestimmungen beinahe konstant geworden, wird das Tier operiert.

Man öffnet die Bauchhöhle, die Leber und der Magen werden bloßgelegt, aber statt um den Leberhilus eine Schlinge zu legen, werden diesmal nur die zwei kleinen Gefäßchen unterbunden, welche vom Magen zum linken Leberlappen gehen. Verschluß der Bauchhöhle. Nach 48 Stunden können die Bestimmungen des CO_2 und des O_2 wieder aufgenommen werden und werden während 16 Tagen durchgeführt.

In der hier folgenden Tabelle VII sind die Werte des abgehenden CO_2 und des aufgenommenen O_2 vor und nach der Operation dargestellt.

Es ist aus der Tabelle ersichtlich, daß das plötzliche Ansteigen der Werte des CO_2 und des O_2, wie es bei den anderen Versuchen nach der Operation vermerkt worden, in diesem Falle fehlt. Nur an einem Tage, dem dritten nach der Operation, kann eine leichte Steigerung in der Abgabe von

Tabelle VII. Versuch 6.

		Tageszeit	Temperatur in °C	Barometrischer Druck mm	Dauer des Experiments in Minuten	Ausgeschiedene CO_2 % ccm	Absorbierter O_2 % ccm	Ausgeschiedene CO_2 pro Stunde ccm	Absorbierter O_2 pro Stunde ccm	Ausgeschiedene CO_2 in Gramm		Absorbierter O_2 in Gramm		Respiratorischer Quotient	Gewicht des Tieres g
										pro Stunde	pro Kilo-Stunde	pro Stunde	pro Kilo-Stunde		
Vor der Laparatomie	3 Tage	Nachmittag	14	751,7	30	1,00	1,20	367,1	411,1	0,6337	0,6210	0,5433	0,5008	0,883	1085
	2 „	„	14	756,8	22	0,75	0,98	350,4	457,8	0,6474	0,5967	0,6092	0,5615	0,790	
	1 Tag	„	14	759,7	25	0,90	1,14	370,0	469,7	0,6864	0,6326	0,6261	0,5770	0,789	
	2 Stdn.	„	14	765,0	24	0,80	1,02	342,6	438,8	0,6398	0,5897	0,5904	0,5442	0,784	
									Mittel		0,6099		0,5459		
Nach der Laparatomie	3 Tage	Nachmittag	14	759,0	25	0,85	1,06	349,2	435,6	0,6469	0,6018	0,5812	0,5407	0,801	1075
	4 „	„	15	760,5	30	1,20	1,40	411,0	479,4	0,7588	0,7058	0,6374	0,5930	0,857	
	6 „	„	13	746,6	22	0,75	0,95	375,4	444,9	0,6867	0,6388	0,5869	0,5459	0,789	
	16 „	„	14	748,8	23	0,80	1,07	357,5	478,1	0,6535	0,5941	0,6293	0,5721	0,747	1100
	17 „	„	14	756,4	25	0,75	0,86	308,4	354,2	0,5690	0,5173	0,4007	0,4279	0,872	
									Mittel		0,6116		0,5359		

CO_2 verzeichnet werden, da das Gas von einem Maximum von 0,6326 g vor dem Eingriffe auf 0,7058 g als höchsten Wert nach der Operation ansteigt. Ähnlich verhält sich die Aufnahme des O_2, das von einem Maximum von 0,577 g vor der Operation, nach derselben nur einmal auf 0,593 g ansteigt. Aus dem Vergleiche der Mittelwerte (siehe Tabelle IX) ist dann ersichtlich, daß die Mengen des abgegebenen CO_2 und die des aufgenommenen O_2 nach der Operation in diesem Falle beinahe gleich bleiben, wie sie vor derselben waren.

Bei der Obduktion wird konstatiert, daß die Operationswunde (wie es übrigens auch in allen vorhergehenden Fällen eingetreten war) vollkommen geheilt ist. Die Leber ist in vorliegendem Falle blutreich, da ja der portale Kreislauf nicht aufgehoben worden war, und zeigt sich von normaler Größe und Farbe.

Versuch 7.

Weibliche Ente, Gewicht 1350 g, wird nach zahlreichen einleitenden Bestimmungen des CO_2 und des O_2 operiert. Es wird eine einfache Laparatomie vollzogen.

Das Tier erhält 60 g Mais im Tag in zwei Rationen (wie bei den Versuchen 3, 4 und 5).

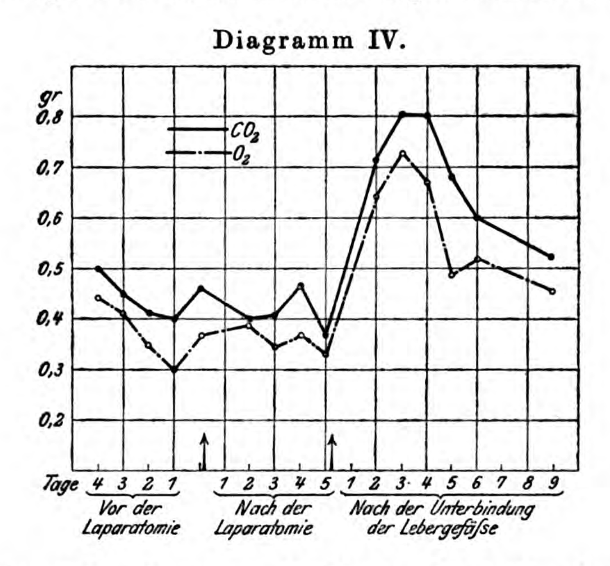
5 Tage nach der ersten Operation, während welcher Zeit täglich zwei Bestimmungen der ausgeatmeten Luft vorgenommen wurden, wird das Tier wieder operiert. Die Bauchhöhle wird ein zweitesmal eröffnet und die Hilusgefäße der Leber sowohl wie die zwei vom Magen zum linken Leberlappen ziehenden Gefäße werden unterbunden. Die Leber sinkt gleich zusammen und erscheint blutleer.

In Tabelle VIII sind die Werte, welche das abgegebene CO_2 und das aufgenommene O_2 vor und nach der Operation darstellen, zusammengestellt. Es ist aus derselben ersichtlich, daß, während nach der einfachen Laparatomie die Mengen des CO_2 und des O_2 (wie beim vorhergehenden Versuche) ungefähr gleich bleiben, wie sie vor der Operation gewesen, die Quantitäten dieser Gase, nach Ausschaltung des Leberkreislaufes hingegen, um ein Beträchtliches steigen.

Tabelle VIII. Versuch 7.

		Tageszeit	Temperatur in C°	Barometrischer Druck mm	Dauer des Experiments in Minuten	Ausgeschiedene CO_2 % ccm	Absorbierter O_2 % ccm	Ausgeschiedene CO_2 pro Stunde ccm	Absorbierter O_2 pro Stunde ccm	Ausgeschiedene CO_2 in Gramm pro Stunde	Ausgeschiedene CO_2 in Gramm proKilo-Stunde	Absorbierter O_2 in Gramm pro Stunde	Absorbierter O_2 in Gramm proKilo-Stunde	Respiratorischer Quotient	Gewicht des Tieres g
Vor der Laparatomie	4 Tage	Nachmittag	22,7	761,7	28	1,05	1,31	385,2	488,4	0,6864	0,5084	0,5977	0,4447	0,801	1300
	3 „	„	22,8	762,7	27	0,90	1,19	342,6	437,4	0,6122	0,4535	0,5612	0,4157	0,756	
	2 „	Vormittag	22,8	753,3	30	0,90	1,20	307,8	411,0	0,5425	0,4019	0,5209	0,3860	0,750	
		Nachmittag	22,6		31	0,75	1,00	248,4	331,9	0,4378	0,3243	0,4207	0,3116	0,750	
	1 Tag	Nachmittag	27	759,1	28	0,85	0,90	312,0	333,6	0,5442	0,4031	0,4172	0,3089	0,944	
	6 Stdn.	Vormittag	25	760,1	26	0,90	1,00	355,2	394,8	0,6261	0,4638	0,4997	0,3706	0,900	
										Mittel	0,4258		0,3729		
Nach der Laparatomie	2 Tage	Nachmittag	26	760,0	26	0,75	1,05	296,4	414,6	0,5199	0,4000	0,5209	0,4007	0,723	1300
	3 „	Vormittag	27		26	0,95	1,05	375,0	414,6	0,6547	0,5037	0,5192	0,3993	0,904	
		Nachmittag	26	756,0	24	0,55	0,70	230,4	299,4	0,4020	0,3092	0,3751	0,2886	0,784	
	4 „	Nachmittag	26	753,3	32	1,10	1,44	352,8	462,0	0,6131	0,4716	0,5765	0,4434	0,763	
	5 „	Vormittag	24	757,9	30	0,65	0,87	222,0	297,6	0,3921	0,3016	0,3785	0,2911	0,747	
		Nachmittag	24	761,2	31	0,95	0,98	315,0	332,4	0,5586	0,4287	0,4295	0,3301	0,969	
										Mittel	0,4025		0,3588		
Nach der Unterbindung der Lebergefäße	2 Tage	Vormittag	24	761,7	27	1,20	1,65	467,4	619,8	0,8300	0,6484	0,7905	0,6175	0,727	1280
		Nachmittag	24	761,0	26	1,45	1,70	573,2	672,0	1,017	0,7941	0,8559	0,6687	0,853	
	3 „	Vormittag	24	762,4	28	1,40	1,70	513,9	624,0	0,9126	0,7130	0,7958	0,6217	0,823	
		Nachmittag	25	761,6	25	1,60	2,05	658,1	842,8	1,163	0,9087	1,070	0,8357	0,780	
	4 „	Vormittag	25	762,4	30	1,60	1,85	548,2	633,8	0,9689	0,7569	0,8045	0,6285	0,865	
		Nachmittag	25	764,0	32	1,90	2,25	614,5	722,4	1,091	0,8519	0,9182	0,7173	0,835	
	5 „	Vormittag	25	762,7	30	1,45	1,90	497,9	650,9	0,8823	0,6893	0,6320	0,4937	0,768	
	6 „	„	25	760,4	28	1,15	1,40	422,1	514,1	0,7440	0,6000	0,6508	0,5249	0,821	1240
	9 „	Nachmittag	26	761,0	30	1,10	1,35	376,9	465,5	0,6620	0,5330	0,5827	0,4699	0,815	
										Mittel	0,7216		0,6197		

Diagramm IV.



Diese Schwankungen in den Mengen der beiden Gase sind auch aus dem Diagramm IV in den CO_2 und O_2 darstellenden Linien ersichtlich, und man sieht, wie sie nach dem zweiten Eingriffe (Ligatur der Lebergefäße) rasch ansteigen, während sie sich nach der einfachen Laparatomie auf der gleichen Höhe wie vor der Operation fortbewegen.

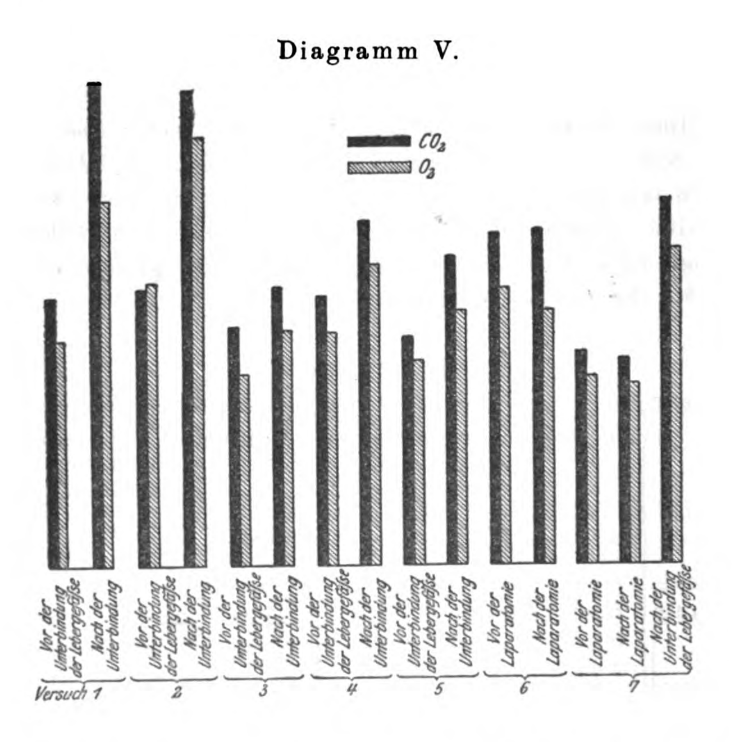
Tabelle IX.

	Mittelwert der ausgeschiedenen CO_2 pro Kilo-Stunde in Gramm			Mittelwert des absorbierten O_2 pro Kilo-Stunde in Gramm		
	Vor der Laparatomie	Nach der Laparatomie	Differenz	Vor der Laparatomie	Nach der Laparatomie	Differenz
Versuch 6	0,6518	0,6629	+ 0,0111	0,5458	0,5359	— 0,0099
Versuch 7	0,4258	0,4025	— 0,0233	0,3729	0,3588	+ 0,0141
	Vor der Unterbindung der Lebergefäße	Nach der Unterbindung		Vor der Unterbindung	Nach der Unterbindung	
	0,4025	0,7453	+ 0,3428	0,3588	0,6385	+ 0,2797

Aus der Tabelle IX sind auch die Differenzen ersichtlich zwischen den resp. Mengen der beiden Gase sowohl bei Versuch 6 als bei Versuch 7 mit seinen zwei Eingriffen.

Die Mittelwerte des CO_2 erhalten sich in beiden Versuchen ungefähr konstant, da man nach Laparotomie (Versuch 6 und 7) eine Zunahme von 11 mg, beziehungsweise eine Verminderung von 23 mg erhält. Ähnlich verhalten sich die Mittelwerte des O_2, welches bei Versuch 6 nur 9 mg sinkt und bei Versuch 7 14 mg steigt. Bei der gleichen Ente 7, hat man aber nach der zweiten Operation, d. h. nach der Unterbindung der Lebergefässe, eine plötzliche Zunahme des Mittelwertes des abgegebenen CO_2 von 0,3428 g und denjenigen des aufgenommenen O_2 von 0,2797 g pro Kilostunde zu verzeichnen, also ein ganz entsprechendes Verhalten der beiden Gase wie bei den andern oben angeführten Versuchen.

Diagramm V.



Es hat sich also aus den hier angeführten Versuchen ergeben, daß bei plötzlichem Unterdrücken der Funktion der Leber im Atmungsstoffwechsel folgende Veränderungen auftreten:

1. Zunahme des absorbierten Sauerstoffs.
2. Zunahme des ausgeschiedenen Kohlendioxydes.
3. Erhöhung des Respirationsquotienten.

Man kann annehmen, daß diese Veränderungen hauptsächlich durch die Unterdrückung der Glykogenbildung bedingt sind. Sie zeigen an, daß im Organismus eine größere Verbrennung von Kohlenhydraten stattfindet. Man kann annehmen, daß anfangs bei den Veränderungen des Atmungsstoffwechsels, wie sie sich bei den vorliegenden Versuchen ergeben, die in der Leber aufgespeicherten Mengen Glykogen mit beteiligt sind, welche nach Unterbindung der Vena Porta rasch aus der Leber verschwinden, um verbrannt zu werden und so die Zunahme in der Ausscheidung des CO_2 bewirken und den Respirationsquotienten der Einheit näher rücken, also näher dem theoretisch für die Kohlenhydrate festgestellten Quotienten.

Weiter sind die Kohlenhydrate, welche mit der Nahrung aufgenommen werden, im Spiele. Diese gelangen nach Unterbindung der Vena Porta nicht mehr zur Leber, wo sie z. T. umgebildet und aufgespeichert werden, sondern gehen in die allgemeine Blutbahn und werden also in größerer Menge vorhanden sein und verbrannt werden als unter normalen Verhältnissen.

Man kann sehen, wie in den späteren Tagen nach der Unterbindung der Kreislauf sich mehr oder minder vollständig wieder herzustellen beginnt, und zwar durch die Verwachsungen der Leber mit der Bauchwand und des Hilus des Organs mit der Magenwand und den Darmschlingen, aber diese neue Gefäßversorgung ist nicht hinreichend, um die Funktionstüchtigkeit der Leber wiederherzustellen, und so kann die Aufnahme der Kohlenhydrate nicht wieder unter die Regulation der Leber gestellt werden wie im normalen Organismus.

Unter diesen Bedingungen ist der Atmungsstoffwechsel starken Schwankungen unterworfen, wie sie sich in allen oben angeführten Versuchen finden.

Ferner hat sich ergeben, daß der Respirationsquotient, der immer nach Unterbindung der Vena Porta ansteigt, sich manchmal sogar über die Einheit erhebt. Damit wird angezeigt, daß bei den Versuchstieren eine Umwandlung der Kohlenhydrate in Fett vor sich geht.

Daß diese Umwandlung unter Ausscheidung von CO_2 stattfinde, ist allgemein anerkannt (Liebig[1]), Hoppe-Seyler[2]), Magnus Levy[3]), und diese Ansicht wird bestätigt durch die Untersuchungen über den Atmungsstoffwechsel bei Kohlenhydratmästung unterworfenen Tieren (Bleibtreu[4]). Bleibtreu fand bei Gänsen, bei Roggenmehlklößefütterung, welche diese Tiere sehr rasch mästet, Respirationsquotiente von 1,34, 1,19 u. 1,22.

Auch die Untersuchungen über die fettige Degeneration der Leber nach Phosphorvergiftung geben dieser Anschauung eine Stütze. Bei diesen Untersuchungen ergibt sich nämlich, daß die Bildung des Fettes zum größten Teile von einer Anwandlung von Kohlenhydraten herrührt. Athanasiu[5]) bei Fröschen, Mohr[6]) bei Mäusen. Die Werte des respiratorischen Quotienten steigen unter diesen Verhältnissen beträchtlich und übertreffen öfters die Einheit (Athanasiu[7]).

Daß nach Unterbindung der Vena Porta der Respirations-Quotient öfters die Einheit übersteigt, scheint mir mit Rosenfelds[8]) Ansicht übereinzustimmen, der annimmt, daß das Organ, in welchem die Umgestaltung der Kohlenhydrate in Fette vor sich gehe, nicht die Leber sei, wie Liebig[9]), Magnus Levy[10]) u. a. glauben, sondern hauptsächlich das Unterhautgewebe.

Nach Ausschaltung der Leberfunktion, wie sie als Folge der Unterbindung der Vena Porta auftritt (sie ist vollständig kurz nach der Unterbindung, wird aber mehr oder minder unvollständig durch die erneute Blutzufuhr vermittels der sich bildenden Verwachsungen), wird ein Teil der Kohlenhydrate, welche nicht mehr die Regulation durch die Leber erfahren, sehr wahrscheinlich in Fett umgewandelt.

---

[1]) Liebig, Chem. Briefe 1865.
[2]) Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3.
[3]) Magnus-Levy, Berl. physiol. Ges. 1901/1902.
[4]) Bleibtreu, Pflügers Archiv 56.
[5]) Athanasiu, Pflügers Archiv 74.
[6]) Mohr, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1.
[7]) l. c.
[8]) Rosenfeld, Ergebnisse der Physologie 1.
[9]) l. c.
[10]) l. c.

Die Zeichen dieser Umwandlung würden in dem Atmungsstoffwechsel noch deutlicher auftreten, wenn nicht, bei Ausschaltung der Leberfunktion, neben der gestörten Glykogenbildung andere verwickelte Einwirkungen sich auf den Organismus geltend machen würden.

Die Veränderungen des Körpergewichts der Versuchsenten waren zu gering, als daß man aus ihnen Schlüsse ziehen könnte.

Die Tiere nehmen 10 bis 30 g nach der Operation ab, neigen aber manchmal verschiedene Tage nachher wieder zu einer Gewichtszunahme.

Aber dieser Gewichtsabnahme nach dem operativen Eingriffe kann bei der Deutung der beobachteten Tatsachen keine wichtige Rolle eingeräumt werden, da die Veränderungen im Atmungsstoffwechsel augenscheinlich die Resultate verschiedener, sich gleichzeitig vollziehender Prozesse sind, als: fortgesetzte Eiweißzersetzung, die vielleicht, nach Ausschaltung der Leberfunktion energischer vor sich geht; Verbrennung von Fetten; dann Verbrennung von im Organismus aufgespeicherten Kohlenhydraten und vielleicht auch von einem Teile der täglich dem Körper mit der Nahrung zugeführten Kohlenhydrate; Verwandlung der Kohlenhydrate in Fett. Bekanntlich setzen die beiden ersten Arten von Verbrennungen den respiratorischen Quotient herab, während die drei letzteren ihn zu erhöhen trachten.

Augenscheinlich überwiegen nun diese letzteren Arten von Verbrennungen nach der Ausschaltung der Leberfunktion, und dadurch treten die bei meinen Versuchen konstant sich ergebenden Veränderungen im Atmungsstoffwechsel hervor.

Nachtrag zum Artikel: „Über Speicheldrüsenexstirpation und sekretorische Magenfunktion“,

diese Zeitschr. 11 (H. J. Hamburger-Festband), 257, 258 u. 259, 1908.

In den Tabellen C, D und E ist aus Versehen unter der Rubrik Koagulationszeit jedesmal die Silbe Min. (Minuten) und Sek. (Sekunden) anstatt **Stunden** und **Minuten** gesetzt.

So soll z. B. in Tabelle C unter **Brotsaft** die Koagulationszeit 3 Stunden und 10 Minuten anstatt 3 Min. und 10 Sek. sein.

Überall in Tabellen C, D und E sind die Bezeichnungen Min. und Sek. durch die Worte Stunden und Minuten zu ersetzen, ausgenommen in der rechtsseitigen Hälfte von Tabelle D auf S. 258 und der rechtsseitigen Hälfte der Tabelle E auf S. 259. Hier sind die Überschriften Minuten und Sekunden richtig.

In der Veröffentlichung von O. Harzbecker und A. Jodlbauer — diese Zeitschr. 12, 306, 1908 — ist in der ersten Zeile mit den Worten: „in der vorhergehenden Abhandlung“ auf eine Arbeit hingewiesen, die aus redaktionellen Gründen erst in Bd. 13, S. 1 erscheinen konnte.

Studien über die Capillarität und Adsorption nebst einer auf Grundlage derselben ausgearbeiteten Methode zur Bestimmung der Stärke verdünnter Mineralsäuren.[1])

Von

I. Holmgren.

(Aus der medizinischen Klinik des Provinzialkrankenhauses in Falun, Schweden.)

(Eingegangen am 15. September 1908.)

Mit 1 Tafel.

Einleitung.

Bei meinen klinischen Untersuchungen wurde meine Aufmerksamkeit im Frühjahr 1907 durch eine Erscheinung gefesselt, welche auftritt, wenn man in salzsauren Magensaft einen Streifen gewöhnliches Kongopapier, d. h. mit einer wässerigen Lösung von Kongorot getränktes Filtrierpapier, eintaucht.

Unter gewissen Aciditätsbedingungen entsteht dann bekanntlich eine Farbenreaktion auf dem Papier, so daß die rote Farbe, wenn sie von geeigneter Stärke ist, in ein schönes Blau übergeht. Diese Farbenveränderung wird natürlich teils an dem eingetauchten Stücke des Papiers selbst beobachtet, teils auch oberhalb desselben, je nachdem der salzsaure Magensaft unter dem Einfluß der Capillarkräfte aufsteigt.

Beachtet man indessen den Teil des Papiers, der gleich oberhalb des auf letztere Weise blau gefärbten liegt, so findet man, daß das Papier auch hier naß ist, ohne aber eine Farbenveränderung erfahren zu haben. Die Flüssigkeit hat demnach das Papier nicht bis zu derselben Höhe blau gefärbt, als sie selbst aufgestiegen ist. Es kann dies nichts anderes be-

[1]) In etwas gekürzter Form in der Sitzung des Vereins für innere Medizin in Stockholm am 27. April 1908 vorgetragen.

deuten, als daß das Wasser höher gestiegen ist als die Salzsäure.

Bei Verfolgung meiner Beobachtungen hierüber bemerkte ich, daß dieser nasse, nicht aber gebläute Querstreifen schmäler ist bei stark salzsauren Magensäften und breiter bei denen, die HCl in geringer Menge enthalten. Ich dachte mir nun, da ja diese Erscheinung, wie alles andere, unter der Herrschaft bestimmter Gesetze stehen muß, daß man möglicherweise in ihr eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Salzsäure des Magensaftes finden könnte. Durch andere Arbeiten in Anspruch genommen, bekam ich erst im Frühjahr 1908 wieder Zeit, meine Aufmerksamkeit diesen Dingen zuzuwenden.

Die folgenden Seiten bieten der Hauptsache nach einen kurzen Bericht über die Beobachtungen, die ich während der letzten Monate an reinen wässerigen Lösungen von HCl gemacht und die zu einigen Erfahrungen und Folgerungen geführt haben, welche, wie ich glaube, bisher unbekannt und nicht ohne Interesse sind. Die Anwendung dieser Erfahrungen auf Aciditätsbestimmungen im Magensaft werde ich in einem späteren Hefte dieser Zeitschrift darlegen.

Versuche mit Lösungen von HCl in destilliertem Wasser.

Die oben erwähnte Erscheinung tritt in gleicher Weise auf, wenn man in wässerige Lösungen von HCl in einer den gewöhnlichen Säuregraden des Magensaftes entsprechenden Stärke einen Kongopapierstreifen eintaucht. Außerordentlich schön tritt das Phänomen hervor, wenn man statt dessen auf ein Stück Kongopapier einen Tropfen einer HCl-Lösung tropft.

Man beobachtet dann, wie die Stelle des Papiers, die unmittelbar von dem Tropfen genäßt wird, sofort blaue Farbe annimmt, und wie dieser blaue Fleck äußerst schnell an Umfang zunimmt, indem gleichzeitig der Tropfen sich rings herum in das Papier einsaugt. Nach einem größeren oder geringeren Zeitraum, dem Bruchteil einer Sekunde bis zu mehreren Sekunden, je nach der Größe des Tropfens, der Durchlässigkeit des Papiers für denselben usw., sieht man, wie das Wachstum des blauen Flecks allmählich nachläßt. Unterdessen ist um denselben herum ein nasser Saum hervorgetreten, in welchem die rote Farbe sich von der Nässe lebhafter ausnimmt als in der Umgebung. Die

Grenzlinie zwischen dem blauen Fleck und diesem Saum ist sehr scharf, und auch von der äußeren Umgebung hebt er sich gut ab. Während dieser Saum, bei Beginn der Beobachtung nur die Gestalt eines feinen Randes hatte, wird er beim Anwachsen des blauen Fleckens immer breiter.

Allmählich hört die Ausbreitung der Flüssigkeit im Papier völlig auf, und als Endergebnis erhält man eine innere blaue Kreisfläche, umgeben von einem feuchten, roten Gürtel, gleichfalls mit kreisförmiger Begrenzung (Fig. 1).

Wendet man stärkere HCl-Lösung an, so bemerkt man, daß der Wasserring sich erst zeigt, nachdem der blaue Fleck sich über eine relativ große Fläche ausgebreitet hat, und daß seine schließliche Breite im Verhältnis zu dem blauen Fleck geringer wird. Nimmt man schwächere Lösungen, so findet das Gegenteil statt. Der Wasserring zeigt sich dann fast gleich von Anfang an und besitzt eine größere Breite im Verhältnis zu dem zentralen blauen Fleck.

Schon bei Lösungen von ungefähr 1 $^0/_0$iger Stärke tritt der Wasserring bei den von mir angewandten Medien hervor, zuerst bei einem Radius des Fleckes von einigen Zentimetern. Mit stärkeren Lösungen habe ich nicht gearbeitet, Bei Lösungen von 5 bis 10 $^0/_0$ usw. habe ich keinen Wasserring beobachtet.

Geht man herunter auf Lösungen von ungefähr 0,01 $^0/_0$ und weniger, so treten komplizierende Erscheinungen auf, auf die ich hier nicht eingehe.

Die erste Frage, die sich für mich erhob, war diese: in welcher Weise wird das Phänomen von dem Farbstoff beeinflußt, mit dem das Papier getränkt ist? Ist es möglicherweise der Farbstoff Kongorot, der die Salzsäure bindet, und hierdurch diese auf dem Wege nach der Peripherie hin sozusagen konsumiert oder auf andere Weise ihr Vordringen hindert? Es erschien dies ja ziemlich wahrscheinlich. Dadurch ließe sich erklären, weshalb der blaue Fleck bei schwächeren HCl-Lösungen kleiner und die äußere Randzone breiter wurde, denn dabei mußte ja nur eine geringe Menge von dem Kongorot notwendig sein, um die genannte Wirkung auszuüben, so daß folglich ein kleineres Areal des Papiers gebläut wurde.

War diese Betrachtungsweise richtig, so mußte auch, wenn

man verschieden kräftig gefärbtes Kongopapier anwandte, ein und dieselbe HCl-Lösung eine kleinere, blau gefärbte Fläche und eine breitere Randzone auf dem Papier ergeben, welches die größte Menge Farbstoff auf der Flächeneinheit enthielt.

Um mich hiervon zu überzeugen, stellte ich mir Kongopapier durch Behandlung von Filtrierpapier teils mit 1⁰/₀iger, teils mit 0,1⁰/₀iger wässeriger Lösung von Kongorot her. Ersteres Papier enthielt demnach pro Flächeneinheit 10mal soviel Farbstoff wie letzteres. Es zeigte sich, daß ein und dieselbe HCl-Lösung auf diesen verschiedenen Papieren ungefähr gleichgroße Flecke und ungefähr dasselbe Verhältnis zwischen dem blauen Zentralfleck und der Randzone ergab. Es war infolgedessen äußerst unwahrscheinlich, daß der Farbstoff im Papier eine wesentliche Rolle für die Hervorrufung des Phänomens spielte. Wenn aber nicht der Farbstoff im Papier die Ursache war, so mußte diese im Papier selbst liegen.

In der Tat ist es sehr leicht zu zeigen, daß dies der Fall ist. Man zieht auf einem Filtrierpapier, oder besser auf einem Löschpapier, aus Gründen, die weiter unten eingehender darzulegen sind, mit einer in Kongorot getauchten Schreibfeder einen feinen Strich und setzt auf einen Punkt dieses Striches einen Tropfen HCl-Lösung von beispielsweise 0,2⁰/₀iger Stärke. Man wartet ab, bis der Tropfen sich eingesogen und seine definitiven Grenzen erhalten hat, und sieht dann, daß nicht der ganze durch den Kongostrich markierte Durchmesser des Flecks gebläut worden ist, sondern daß an der Peripherie auf beiden Seiten Stücke vorhanden sind, die keine Farbenveränderung erfahren haben (Fig. 2). Man kann ferner auf dem weißen Papier beobachten, daß der Fleck aus zwei Teilen besteht, einer zentralen Kreisfläche und einer äußeren, ringförmigen Randzone, die sich durch etwas verschiedene Färbung deutlich voneinander abheben. Sieht man genauer hin, so findet man, daß der Punkt, wo die Peripherie des inneren Kreises den Kongostrich schneidet, genau mit der Grenze zwischen dem blauen und dem roten Teil des Striches zusammenfällt. Zieht man nun mit seiner Schreibfeder Radien von Kongorot in dem bereits fertig gebildeten Fleck, so sieht man, daß diese Striche in der Peripherie des Fleckes rot bleiben, während sie, sobald ein gewisser Abstand von der Peripherie überschritten wird,

sofort blaue Farbe annehmen. Die Grenze zwischen dem blauen und dem roten Teil ist sehr scharf.

Hiermit war es klar, daß das von mir beobachtete Phänomen seine Ursache in dem Papier selbst hatte, daß demnach HCl-Lösungen von gewissem Verdünnungsgrade sich nicht gleichmäßig in Filtrier- und Löschpapier ausbreiten, sondern daß das Wasser weiter vordringt als die Salzsäure, und daß dieses Verhältnis um so ausgesprochener zutage tritt, je schwächer die Salzsäurelösung ist.

Eine andere eklatante Weise, dieselbe Tatsache zu demonstrieren, ist folgende: Man gießt in ein Uhrglas etwas HCl-Lösung von beispielsweise 0,1 $^0/_0$iger Stärke. Ein schmaler Streifen weißen Filtrierpapiers wird so gelegt, daß er mit dem einen Ende in diese Lösung taucht, dann über den Rand des Uhrglases gebogen und mit seinem anderen Ende in einem einige Zentimeter niedriger stehenden, leeren Uhrglase placiert wird. Die Flüssigkeit geht nun durch den Filtrierpapierstreifen in das niedriger stehende Uhrglas über. Prüft man mit Kongopapier die erste kleine Menge, die aus dem Ende hervorsickert, so findet man, daß das Kongopapier dadurch gar nicht beeinflußt wird, während dasselbe Kongopapier, in das obere Uhrglas getaucht, sich sofort schön blau färbt. Beim weiteren Vordringen der Flüssigkeit gelangt bald auch HCl in das niedriger stehende Uhrglas und läßt sich mit Kongo nachweisen.

Nach diesen vorbereitenden Versuchen galt es für mich, zu versuchen, ein Gesetz für das Phänomen zu finden, das zur Berechnung der Stärke von HCl-Lösungen gebraucht werden konnte.

Beim Betrachten einer größeren Menge von Flecken, die mittels HCl-Tropfen auf Kongopapier hervorgebracht waren, zeigte, wie erwähnt, schon die Schätzung nach dem Augenmaß ganz deutlich, daß die Breite des äußeren, ungefärbten Saumes und damit auch die der blauen Kreisfläche bei gleichgroßen Flecken mit der Konzentration der Lösung variierte. In welcher Weise aber? Wenn man von derselben HCl-Lösung teils größere und teils kleinere Mengen auf ein Stück Kongopapier träufelt, so erhält man natürlich in dem einen Falle einen größeren, in dem anderen einen kleineren Fleck. Der größere Fleck aber erhält einen breiteren, ungefärbten Saum und eine größere

blaue Kreisfläche als der kleinere. Die absoluten Maße konnten demnach keine wesentliche Bedeutung besitzen. Das Wesentliche mußte in einer Relation zwischen der HCl-Kreisfläche und dem Wasserringe liegen.

Um der Lösung dieser Frage auf die Spur zu kommen, sah ich keinen besseren Weg als den, an Flecken, die mit HCl-Lösungen verschiedener Stärke hervorgebracht worden waren, die Abstände von dem Zentrum zu messen, bis zu welchen die Salzsäure, bzw. das Wasser sich ausbreitete, und die verschiedenen Werte und die Prozentgehalte miteinander zu vergleichen. Um zugleich schnell und bequem, aber auch so korrekt, wie es meine primitiven Hilfsmittel erlaubten, diese Messungen anstellen zu können, erdachte ich folgendes Verfahren. Mit einer Schreibfeder wurden längs einem gewöhnlichen metallenen Meßstreifen auf Löschpapier Punkte von Kongorotlösung abgetragen, einer für jeden Millimeterstrich an dem Meßstreifen. Ich erhielt auf diese Weise eine Reihe Punkte von Kongorot, die in einer geraden Linie in 1 mm Abstand voneinander lagen. Wenn ich nun auf einen bestimmten dieser Punkte die Mündung einer feinen Pipette setzte, welche die zu prüfende HCl-Lösung enthielt, und die Flüssigkeit langsam in geeigneter Menge herausfließen ließ, so konnte ich dann direkt in Millimeter den Abstand von dem zentralen Punkt bis zu dem äußersten blauen und bis zur äußersten Peripherie des Wasserringes, also die beiden gewünschten radiären Maße, ablesen.

Bei meinen Versuchen nach dieser Methode konnte ich nicht finden, daß das Verhältnis zwischen der Breite des Wasserringes und dem Radius der HCl-Fläche in einer Weise variierte, daß ich sie in einfachen arithmetischen Zusammenhang mit den Variationen des Prozentgehaltes der geprüften Lösung bringen konnte. Ich ging nun dazu über, das Verhältnis zwischen den Flächen selbst, d. h. zwischen dem Flächeninhalt des HCl-Fleckes und des ganzen Fleckes, und dem des Wasserringes und des HCl-Fleckes bei verschiedenen starken HCl-Lösungen zu prüfen.

Da ich direkt die Radien messen konnte, und eine Kreisfläche $= \pi r^2$ ist, so war es ja leicht, diese Werte zu erhalten. Der Flächeninhalt des Wasserringes war offenbar gleich dem des ganzen Fleckes minus der HCl-Fläche.

Ich fand nun, daß das Verhältnis zwischen dem Flächen-

inhalt des HCl-Fleckes und dem Flächeninhalt des Wasserringes den Wertmesser für die Stärke der Lösung abgibt. Dieses Verhältnis variierte nämlich genau in derselben Proportion wie der Prozentgehalt der Flüssigkeiten. Wenn ich z. B. den durch eine 0,2 $^0/_0$ige HCl-Lösung hervorgebrachten Fleck mit dem durch eine 0,1 $^0/_0$ige Lösung hervorgebrachten verglich, so war das Verhältnis zwischen dem Flächeninhalt des HCl-Fleckes und des Wasserringes im ersteren Falle genau doppelt so groß wie im letzteren.

Dieses Gesetz hat demnach folgende Form, wenn P und P_1 zwei HCl-Lösungen von verschiedenem Prozentgehalt, R bzw. R_1 die Radien der großen Flecke und r bzw. r_1 die Radien der HCl-Flecke sind:

$$\frac{P}{P_1} = \frac{\dfrac{\pi r^2}{\pi R^2 - \pi r^2}}{\dfrac{\pi r_1^2}{\pi R_1^2 - \pi r_1^2}}$$

$$(1) \qquad \frac{P}{P_1} = \frac{\dfrac{r^2}{R^2 - r^2}}{\dfrac{r_1^2}{R_1^2 - r_1^2}}.$$

Das Gesetz läßt sich auch so ausdrücken, daß die Prozentgehalte sich zueinander verhalten, wie das Quadrat des Radius der HCl-Fläche, dividiert durch den Unterschied zwischen dem Quadrat des Radius des ganzen Flecks und des Radius des HCl-Flecks, in dem einen Falle sich zu dem entsprechenden Quotienten im anderen Falle verhält.

Nachdem dieses festgestellt war, erübrigte es nur, mit Hilfe der obigen Gleichung eine zu quantitativen Berechnungen verwendbare Formel zu konstruieren. Um zu einer solchen zu gelangen, ist es offenbar nur notwendig, zu berechnen, für welchen Prozentgehalt $\frac{r^2}{R^2 - r^2} = 1$ ist.

Die Gleichung ist demnach

$$\frac{P}{x} = \frac{\dfrac{r^2}{R^2 - r^2}}{1}.$$

Ich ging von einer HCl-Lösung bekannten Prozentgehalts aus, machte auf meinem Löschpapier Versuche mit dieser und bestimmte durch Messung die Werte von r und R. Dann wurden die Werte für diese und ferner statt P der bekannte Prozentgehalt in die Gleichung eingesetzt, wonach diese mit Bezug auf x gelöst wurde. Ich erhielt nun als Mittelwert in einer Anzahl von Versuchen $x = 0{,}11$. Wird dieser Wert in die obige Gleichung eingesetzt, so erhält man demnach

$$P \text{ (Prozentgehalt)} = \frac{r^2 \cdot 0{,}11}{R^2 - r^2}. \tag{2}$$

Ich prüfte sodann diese Formel an verschiedenen HCl-Lösungen, die durch Verdünnung einer Standardlösung von bekannter Stärke zubereitet wurden, und es zeigte sich, daß die Werte, die man erhält, in Anbetracht der primitiven Methode zur Bestimmung von r und R in geradezu verblüffender Weise mit den aus der Verdünnung berechneten übereinstimmen.

Um eine Vorstellung hiervon zu geben, wird unten eine Serie von Versuchen mitgeteilt werden.

Als mein Löschpapiervorrat ein Ende nahm, und ich infolgedessen mit neuem Papier zu arbeiten begann, fand ich sofort, daß die oben erwähnte Formel völlig unrichtige Werte ergab. Da ich es nicht für wahrscheinlich halten konnte, daß das für die eine Papiersorte konstatierte Gesetz, d. h. die Gleichung (1), für eine andere Papiersorte ungültig sein sollte, mußte ich den Fehler in der in der Formel enthaltenen Konstanten 0,11 suchen.

Was war 0,11? Der Prozentgehalt, bei welchem $\frac{r^2}{R^2 - r^2} = 1$. Dieser Prozentgehalt war demnach für verschiedene Papiersorten wahrscheinlich nicht derselbe. Ich verschaffte mir Proben von allen in einer unserer größten Papierfabriken hergestellten Filtrier- und Löschpapiersorten und bestimmte in einer Anzahl von diesen den Prozentgehalt, für welchen $\frac{r^2}{R^2 - r^2} = 1$ war.

Es geschieht dies also ganz einfach dadurch, daß man in die Formel, anstatt 0,11, x in folgender Weise einsetzt:

$$P = \frac{r^2 \cdot x}{R^2 - r^2}.$$

Man wendet eine HCl-Lösung von bekanntem Prozentgehalt an und bestimmt durch einen oder mehrere Versuche r und R, wonach die Werte von P, r und R in die Gleichung eingesetzt werden und der Wert für x berechnet wird.

Es zeigte sich nun, daß meine Vermutung vollkommen richtig war, und daß ich für jede Papiersorte einen verschiedenen Wert erhielt, welcher, statt 0,11 in die Formel eingesetzt, korrekte HCl-Bestimmungen an dem betreffenden Papier ermöglichte. Die Gleichung (2) erhält demnach die allgemeingültige Form

$$P = \frac{r^2 \cdot k}{R^2 - r^2}. \tag{3}$$

Diese Werte von k erwiesen sich als um so niedriger, je näher das Papier den grobporösen und billigen Filtrierpapieren stand, höher bei Löschpapieren, unter diesen am höchsten bei den besten, homogenen und teuersten Qualitäten, wo k ungefähr den Wert 0,22 hat.

Die Erklärung liegt äußerst nahe. Welche Momente beeinflussen die Größe von $\frac{r^2}{R^2 - r^2}$?

Wenn wir uns R unveränderlich denken, d. h. mit gleichgroßen Flecken arbeiten, so variiert der Bruch mit der Größe von r. Wird r größer, so nimmt der Zähler zu und der Nenner ab, d. h. der Quotient wird größer. Ist bei einem Papier $\frac{r^2}{R^2 - r^2} = 1$ bei einem Prozentgehalt von 0,11, während das gleiche Verhältnis bei einem anderen Papier bei dem Prozentgehalt 0,22 stattfindet, so zeigt sich demnach, daß auf dem letzteren Papier unter sonst gleichen Verhältnissen r bei einer Konzentration von 0,22 °/₀ dieselbe Größe hat, wie auf dem ersteren Papier bei 0,11 °/₀.

In einer HCl-Lösung von 0,22 °/₀ dringt die Salzsäure im letzteren Papier demnach ebensoweit vor, wie sie es im ersteren bei 0,11 °/₀ tut. Da wir oben erfahren haben, daß in demselben Papier bei gleichgroßen Tropfen, die Salzsäure sich um so weiter ausbreitet, je konzentrierter die Lösung ist, so folgt daraus, daß letzteres Papier dem Vordringen der Salzsäure einen größeren Widerstand entgegensetzt als ersteres. Dies liefert die Erklärung dafür, daß für die verschiedenen Papiere

ein verschiedener Zahlenwert in die Formel eingesetzt werden muß. Diese Zahl ist also der Ausdruck für eine Eigenschaft des Papiers, nämlich sein größeres oder geringeres Vermögen, die Salzsäure sozusagen abzufiltrieren. Es ist nun interessant zu sehen, daß diese Konstante um so größer ist, je homogener und kompakter die Qualität des Papiers ist. Die festen, teureren Löschpapiersorten sind undurchdringlicher für HCl als die dünneren und mehr grob porösen.

Im Vorbeigehen bemerkt, hat man in diesem Umstande ein empfindliches Mittel in der Hand, die Qualität des Papiers zu bestimmen. Ich hatte unter den Papierproben, die ich mir verschafft, eine ausgewählt, die sich als für meine Versuche geeignet erwies, und ihre Konstante zu 0,22 bestimmt. Ich bestellte von dieser Papiersorte, fand aber, als ich mit der neuen Sendung zu arbeiten begann, daß ich unrichtige Werte erhielt. Ich bestimmte nun die Konstante des neuen Papiers und fand sie niedriger als bei dem früheren. Ich untersuchte nun die beiden Papiersorten genau und bemerkte, daß die neue Sendung einen fast unmerklichen Unterschied gegenüber der ersteren aufwies, nämlich eine etwas gröbere Struktur. Ich machte den Papierhändler darauf aufmerksam, daß die Qualität nicht dieselbe sei. Er mußte bei näherer Prüfung dies zugeben und lieferte im Umtausch ein Papier, das vollkommen mit der ersten Probe übereinstimmte und die Konstante 0,22 besaß. Es scheint mir nicht unmöglich, daß sich diese kleine, einfache Probe, die in wenigen Minuten auszuführen ist, als von praktischem Werte für die Identifizierung einer Papiersorte und in Papierfabriken für die Bestimmung der Qualität aus verschiedenen Massen bereiteter Papiere erweisen kann.

Nachstehende Tabelle liefert Beispiele für den nicht geringen Grad von Genauigkeit, den die in diesem Kapitel beschriebene Analysenmethode zuläßt. Sie gibt eine Serie von Versuchen wieder, die unmittelbar nacheinander an demselben Vormittag mit drei verschiedenen HCl-Lösungen angestellt worden sind. Alle Versuche der Serie sind angeführt. Sie sind mit dem Löschpapier angestellt worden, mit dem ich gewöhnlich arbeite, und dessen Konstante, wie erwähnt, zu 0,22 berechnet worden ist. Bei jedem Versuch erhält man offenbar für r und R je zwei Werte dadurch, daß die Ablesung in den

beiden Richtungen von dem Punkte aus geschieht, wo man die Flüssigkeit hat ausströmen lassen. Hierdurch wird der Fehler eliminiert, der dadurch entstehen kann, daß die Pipette etwas seitwärts von dem beabsichtigten Millimeterpunkt placiert wird. Wie es möglich ist, bis auf 0,25 mm abzulesen, wird unten in dem Kapitel über technische Einzelheiten näher besprochen werden.

Tabelle I.

Capillarfleckanalysen an HCl-Lösungen. Konstante des Papiers = 0,22.

	Prozentgehalt an HCl, berechnet durch Verdünnung von $^n/_{10}$-Lösung	Die an den Flecken gemessenen Radien in mm r	R	Aus den gefundenen Radien mittels der Formel $\frac{r^2 \cdot 0,22}{R^2 - r^2}$ berechneter $^0/_0$-Gehalt an HCl	Fehler
1	0,365 ($^n/_{10}$)	8 8,5	10,5 11	0,315	0,050
2	0,365	9 9	12 11,25	0,333	0,032
3	0,365	9 9,75	11,75 12	0,365	0,000
4	0,365	7 7	9 9	0,330	0,035
5	0,365	9,5 9	12 11,25	0,380	0,015
6	0,183	8 9	12 13	0,189	0,006
7	0,183	8 7,75	12 11,5	0,189	0,006
8	0,183	7 7	11 10,75	0,156	0,027
9	0,091	7 7	14 14	0,073	0,018
10	0,091	5,5 6	11 11,5	0,078	0,013
11	0,091	5,5 5,5	10,25 11	0,081	0,010

Technische Einzelheiten über das bereits Erwähnte hinaus.

Wahl des Papiers. Dieses muß in seiner Struktur so gleichförmig wie möglich sein, so daß die Capillaritätsverhältnisse überall dieselben sind. Daher eignen sich nicht billigere Papiersorten, auch nicht Handfabrikate.

Die Adsorptionskraft muß so groß sein, daß die zu untersuchende Flüssigkeit einen Wasserring von genügender Breite liefert, damit die unvermeidlichen Ablesungsfehler nicht allzusehr auf die Größe von $R^2 - r^2$ einwirken. Möglicherweise kann es sich daher als geeignet erweisen, bei Untersuchungen konzentrierterer Lösungen ein Papier mit hoher Konstante, bei stärker verdünnten ein Papier mit niedriger Konstante zu verwenden. Für die Konzentrationsgrade, die in meinen Versuchen gewöhnlich vorgekommen sind (0,5 °/₀ bis 0,05 °/₀) hat sich am besten das mit Maschinen hergestellte weiße Löschpapier Nr. 262b der Grycksboer Fabrik geeignet, welches die schwerste und teuerste maschinenmäßig hergestellte Qualität der Fabrik ist. Dieses Papier hat die Konstante 0,22. Die Löschpapiere, die eine höhere Adsorptionskraft haben — ich habe bis zu 0,44 gefunden — scheinen leicht geleimt zu sein, und dem Eindringen des Tropfens einen so hohen Widerstand entgegenzusetzen, daß die Dauer des Versuches unnötig verlängert wird, während gleichzeitig auch die Ausbreitung im Papier sich als unregelmäßiger erweist. Filtrierpapiere haben eine zu niedrige Konstante. Außerdem ist es sehr schwer, auf Filtrierpapier so kleine und feine Kongopunkte anzubringen, wie es wünschenswert ist; die Farblösung läuft dort zu kleinen Farbklecksen aus.

Wahl des Indikators. Dieser braucht natürlich nicht notwendigerweise Kongolösung zu sein. Von ihm wird verlangt: 1. daß er in Berührung mit einer Lösung des Stoffes, auf den die Analyse sich bezieht, eine Farbenänderung von hinreichend distinktem Charakter erfährt; 2. daß diese Farbenreaktion schon wenigstens bei einer Konzentration der zu untersuchenden Lösung von einigen Hundertstel Prozent deutlich ist; 3. daß der Farbstoff in Lösung auf Löschpapier in Form kleiner, feiner Punkte angebracht werden kann, ohne auszufließen; 4. daß die Farbe und Reaktionsfähigkeit der Punkte nach dem Trocknen unverändert während einer längeren Zeit erhalten bleibt.

Ich habe von diesen Gesichtspunkten aus eine ganze Reihe Farbenreagentien auf Säure untersucht, vor allem die zum Nachweis von freier Salzsäure im Magensaft üblichen. Ich komme bei dem Bericht über meine Versuche mit Magensaft noch eingehender darauf zu sprechen. Hier sei es genug, zu erwähnen, daß keiner von den untersuchten Farbstoffen sich als dem Kongo-

rot überlegen erwiesen hat. Was dieses betrifft, so werden alle die genannten Bedingungen zur Genüge von einer 1 $^0/_0$ igen Lösung von Kongorot erfüllt. Verwendet man stärkere Lösungen, so wird die Porosität des Kongopunktes zu gering, so daß die HCl-Lösung denselben nicht durchdringt, sondern um ihn herumgeht; wendet man schwächere Lösungen an, so fließen die Punkte zu allzu großen Flecken aus.

Die Zeichnung. An dieser habe ich zwei Änderungen vorgenommen. Ich ziehe nunmehr zuerst eine feine Linie von Kongorot, und auf dieser Linie werden dann die Punkte abgetragen. Jeder fünfte Punkt wird durch einen kurzen, zur Grundlinie senkrecht stehenden Strich bezeichnet. Der Zweck der Grundlinie ist, feinere Ablesungen als bis auf 1 mm zu ermöglichen. Man kann nämlich leicht, besonders mit Hilfe einer Konvexlinse, an der Linie zwischen den Punkten ungefähr in $^1/_4$ mm schätzen, wie weit die Salzsäure vorgedrungen ist. Die kurzen Querstriche erleichtern die Zählung der Punkte (Fig. 3).

Noch eine Sache ist bei der Ausführung der Zeichnung zu beachten. Infolge der Technik bei der Fabrikation werden die beiden Seiten bei einem Löschpapier nicht gleich. Die eine hat eine mehr oder weniger unregelmäßig unebene Oberfläche, die andere dagegen zeigt eine äußerst feine Punktierung oder Streifung bei einer im übrigen glatten Oberfläche. Diese letztere Oberfläche ist es, die anzuwenden ist, da die äußere Grenze des Flecks auf dieser sich weit schärfer abzeichnet, und die Ablesung demnach an Sicherheit gewinnt.

Ausführung des Versuches. Die Flüssigkeit läßt man mittels Pipette auf einen 5-mm-Strich ausfließen, so daß kein Irrtum darüber obwalten kann, wo das Zentrum des Kreises gelegen ist. Das Ausfließen muß langsam geschehen, damit die Flüssigkeit Zeit hat, sich in das Papier einzusaugen, und nicht über die Oberfläche desselben hinfließt. Geschieht dies, so kann es leicht kommen, daß die Salzsäure eine weitere Strecke vom Zentrum hinwegtransportiert wird, als es zufolge der Capillarkraft gelangt wäre.

Die Pipette muß leicht, aber doch sicher gegen den Punkt fixiert werden, wo die Flüssigkeit ausfließen soll. Wird sie nicht fixiert, so kann ein Zittern der Hand eine beträchtliche Verschiebung der Mündung mit sich bringen, die die Sicherheit

des Ergebnisses gefährdet. Wird sie zu fest fixiert, so kann eine genaue Regulierung des Ausflusses nicht bewirkt werden, und dieser hört eventuell gänzlich auf.

Das Kaliber der Pipette ist gleichgültig, wenn nur der Ausfluß fein reguliert werden kann. Sie darf nicht zu lang sein, da dieses auch die Schwierigkeit einer leichten, aber sicheren Fixierung vermehrt. Als am bequemsten haben sich in meiner Hand ca. 15 cm lange Glasröhren mit ca. 2 mm Lumen und kurzer, wenig verengter Spitze erwiesen.

Die Flüssigkeitsmenge, die zum Ausfließen gebracht wird, kann man nach Belieben variieren, da die Größe des Fleckes, wenigstens innerhalb der Grenzen, die in meinen Versuchen vorgekommen sind, nicht merklich auf das Resultat einwirkt. Meine Flecke haben einen Radius gehabt, der ungefähr zwischen 6 bis 24 mm variierte. Meistens betrug er 10 bis 12 mm. Um von dem Flüssigkeitsvolumen, das bei der von mir verwendeten Löschpapiersorte verbraucht wird, eine Vorstellung zu geben, kann ich erwähnen, daß zu einem Versuch, der einen Fleck von 12 mm Radius lieferte, 0,07 ccm HCl-Lösung verbraucht wurde. Wir sehen hieraus, wie geringe Mengen HCl mittels dieser quantitativen Methode geschätzt werden können. 0,05 ccm genügen vollständig zu einem Versuch. Gesetzt, daß die Bestimmung einen Gehalt von 0,05 % HCl in dieser kleinen Flüssigkeitsmenge ergibt, so haben wir demnach mit ziemlicher Sicherheit quantitativ eine so geringe Menge HCl wie 0,000025 g = 25 Tausendstel Milligramm schätzen können. Dieses Beispiel liegt völlig innerhalb des Arbeitsbereiches der Methode.

Von rein praktischem Gesichtspunkte aus dürfte die mittlere Größe von ca. 10 bis 12 mm Radius, wie ich sie bei den Flecken verwandt habe, recht geeignet sein. Macht man sie größer, so dauert es unnötig lange, bis sie ihre definitive Ausbreitung erhalten haben. Macht man sie ganz klein, so wirken die Ablesungsfehler stärker auf das Resultat ein.

Beim Ausfließen der Flüssigkeit und auch nachher während ihrer Ausbreitung im Papier muß dieses frei, eben und horizontal ruhen, ohne daß ein Zug an ihm in irgendeiner Richtung ausgeübt wird. Es kann daher zweckmäßigerweise über ein offenes Gefäß z. B. eine Petrischale gelegt werden, so daß die beiden Oberflächen frei auf dem Gebiete sind, das für den Versuch ge-

braucht wird. Ist die untere Fläche nicht frei, so wird sie an der Unterlage haften, und neue Kräfte machen sich bei der Ausbreitung der Flüssigkeit geltend; wird das Papier gedehnt oder ausgebuchtet, so entstehen andere als kreisförmige Figuren; wird es nicht horinzontal gehalten, so kommt die Schwerkraft mit ins Spiel.

Die für Fleckenanalysen bestimmten Papiere müssen sorgfältig vor Verunreinigung durch Staub, Finger usw. geschützt werden. Ebenso muß bei dem Zeichnen ein reines Papier zum Schutz zwischen die Hand und das Löschpapier gelegt werden.

Ablesung. Sie geschieht, wie erwähnt, nach beiden Richtungen hin, so daß zwei Werte bei jedem Versuch erhalten werden. Die Ablesung des Radius des HCl-Fleckes ist äußerst einfach, da die Farbenreaktion auch bei weit niedrigerer Konzentration, als sie die hier fragliche Flüssigkeit besitzt, brillant ist. Dazu kommt, als ein äußerst wichtiges Moment, daß kein Verschwimmen der Farbe an der Grenze nach dem Wasserring vorkommt, sondern daß die Grenzlinie auch bei ganz schwachen Lösungen ideal scharf ist. (Es gilt dies für wässerige Lösungen von HCl. Über die Verhältnisse im Magensaft werde ich mich in einer späteren Arbeit äußern.)

Die Ablesung der äußeren Grenze des Wasserringes ist gleichfalls einfach, erfordert aber etwas größere Sorgfalt. Wenn die von mir vorgeschlagene Seite des Papiers angewandt wird, hebt sich die Grenze am besten ab, wenn man, mit dem Rücken nach dem Fenster gewendet, das Licht schräg von rechts auf das Papier fallen läßt, wenn man die rechte Grenze abliest, und schräg von links, wenn man die linke abliest. Wartet man zu lange mit dem Ablesen, so verliert die äußere Grenze des Wasserringes an Schärfe, vermutlich durch Verdunstung. Damit sind wir zu der Frage nach dem Zeitpunkt des Ablesens gelangt.

Ich habe die Ablesung vorgenommen, wenn der Fleck seine definitive Ausbreitung erlangt, und bevor das erwähnte Verdunstungsphänomen die äußere Kontur des Wasserringes weniger scharf gemacht hat. Ich habe die Ausbreitung des Fleckes als beendigt angesehen, wenn im Laufe einer oder mehrerer Minuten keine Erweiterung wahrgenommen werden konnte. Befolgt man

diese Regel, so nimmt bei mittelgroßen Flecken die Bestimmung eine Zeit von höchstens fünf Minuten in Anspruch.

In der Bestimmung der rechten Zeit für die Ablesung liegt der schwache Punkt der Methode, da sie ein subjektives Moment in die Sache hineinbringt. Die Ausbreitung des Fleckes geschieht nämlich in ihren letzten Stadien mit so außerordentlicher Langsamkeit, daß ein gewisser Grad von Willkür stets der Wahl der Zeit für die Ablesung anhaften wird. Die Bestimmung dieser Zeit ist es demnach, bei der sich die Übung in der Handhabung der Methode in erster Linie zeigt. In sonstigen Hinsichten verlangt sie keine eigentliche Übung.

Berechnung. Die Berechnung nach der Formel ist offenbar für den praktischen Gebrauch umständlicher, als es wünschenswert wäre. Bei Anwendung von Logarithmen geht sie jedoch ziemlich schnell. Am einfachsten wird der Übelstand überwunden, indem man die Werte für $\frac{r^2}{R^2 - r^2}$, die bei den für die gewöhnlichen Fleckengrößen vorkommenden Werten von r und R auftreten, in Tabellenform aufstellt. Man macht die Tabelle mit zwei Eingängen, einen für r und einen für R. Wo diese Kolumnen zusammenstoßen, findet man dann einen Wert, der nur mit der Konstanten des Papiers multipliziert zu werden braucht, um den Prozentgehalt der Lösung direkt zu ergeben. Zeigt es sich bei fortgesetzter Arbeit mit der Methode, daß man stets auf ein geeignetes Papier mit einer ganz bestimmten Adsorptionskraft rechnen kann, so steht nichts im Wege, daß man schon in der Tabelle die erwähnte Multiplikation ausführt, so daß man in ihr direkt den Prozentgehalt abliest, der den gefundenen Werten der Radien entspricht.

Sind diese bedeutsamen Verhältnisse bereits bekannt?

Als ich bis zu diesem Punkt gelangt war, interessierte es mich natürlich zu erfahren, ob meine Beobachtungen und Folgerungen schon zuvor bekannt waren.

Ich wandte mich an Herrn Prof. Arrhenius, der die Güte hatte, mich auf die hierhergehörigen Arbeiten von Prof. Friedrich Goppelsroeder aufmerksam zu machen. Dieser begann bereits in den 1860iger Jahren seine Studien über Capillaritäts- und Adsorptionserscheinungen und hat sich seit-

dem ständig mit experimentellen Arbeiten auf diesem Gebiet beschäftigt. Der Umfang und die Richtung derselben ergibt sich aus dem unten in der Anmerkung gegebenen Verzeichnis seiner hierhergehörigen Arbeiten.[1])

Von diesen habe ich die drei letzten, umfangreichen Arbeiten kennen gelernt. Ich will versuchen, von den Teilen des Inhalts, die uns hier zunächst interessieren, eine Andeutung zu geben.

Die Anregung zu diesen Studien gaben ihm Schönbeins zu Beginn der 1860iger Jahre publizierten Untersuchungen, in welchen dieser nachweist, daß, wenn man eine Mischung von mehreren Stoffen in Lösung in capillären Medien, z. B. Streifen von Filtrierpapier, aufsteigen läßt, jeder Stoff seine besondere

[1]) 1. Über ein Verfahren, die Farbstoffe in ihren Gemischen zu erkennen. Verhandlungen der Naturforsch. Gesellschaft zu Basel 1861.

2. Note sur une méthode nouvelle propre à déterminer la nature d'un mélange de principes colorants. Bulletin de la Société Industrielle de Mulhouse 1862.

3. Zur Infektion des Bodens und Bodenwassers, S. 16 und 17: Methode zur Nachweisung von Farbstoffspuren in der Erde. Programm der Basler Gewerbeschule 1872.

4. Über die Darstellung der Farbstoffe, sowie über deren gleichzeitige Bildung und Fixation auf den Fasern mit Hilfe der Elektrolyse. Kap. VII: Über den Nachweis der bei der Elektrolyse nebeneinander entstehenden und miteinander gemischten Farbstoffe. Zeitschr. f. Österreichs Wollen- und Leinenindustrie 1884 und 1885.

5. Über Capillaranalyse und ihre verschiedenen Anwendungen, sowie über das Emporsteigen der Farbstoffe in den Pflanzen. Mitteil. des K. K. Technologischen Gewerbemuseums in Wien, Sektion für Chemische Gewerbe, Neue Folge 1888 und 1889.

6. Capillaranalyse, beruhend auf Capillaritäts- und Adsorptionserscheinungen. Verhdl. d. Naturforsch. Gesellschaft zu Basel 1901.

7. Studien über die Anwendung der Capillaranalyse: 1. bei Harnuntersuchungen, 2. bei vitalen Tinktionsversuchen. Verhdl. d. Naturforsch. Gesellschaft zu Basel 1904.

8. Anregung zum Studium der auf Capillaritäts- und Adsorptionserscheinungen beruhenden Capillaranalyse, Basel 1906.

9. Neue Capillar- und capillaranalytische Untersuchungen. Verhdl. d. Naturforsch. Gesellschaft zu Basel 1907.

Steighöhe besitzt. Goppelsroeder hat gezeigt, daß dadurch Zonen im Papier entstehen, deren jede einen oder einige der in der Lösung vorhandenen Stoffe enthält. Dadurch, daß man mit geeigneten Lösungsmitteln diese Zonen extrahiert und sie erneut capillaren Operationen unterzieht, kann man jeden Stoff für sich isolieren und ihn durch chemische oder andere Reaktionen identifizieren. Gewisse Stoffe werden in dem Papier auf einem ganz kleinen Gebiet abgelagert, so daß hierdurch eine Konzentration des betreffenden Stoffes zustande kommt, die seinen Nachweis, auch wenn er in der Flüssigkeit in äußerst geringer Menge vorkommt, ermöglicht. So kann man beispielsweise verschiedene Alkaloide in der homöopathischen Menge von einigen Hunderttausendstel Milligramm auf den Liter nachweisen.

Goppelsroeder hat eine sehr große Menge von Stoffen und Lösungen von Stoffen einer solchen „Capillaranalyse“, wie er sie nennt, unterzogen. Er hat ferner zahlreiche Versuche über die Steighöhe verschiedener Flüssigkeiten in Filtrierpapier und anderen capillaren Medien unter einer Menge verschiedener Verhältnisse, bei verschiedenem Verdünnungsgrad, mit anderen Stoffen gemischt usw. angestellt. Er hat dabei auch seine Aufmerksamkeit den speziellen Steighöhen der in der Lösung enthaltenen Stoffe zugewandt, wo diese sich auf die eine oder andere Weise, unter anderem durch Farbenreaktionen, haben nachweisen lassen. Für verschiedene Lösungen und Mischungen, beispielsweise Milch, hat er auf der Grundlage solcher Versuche empirische Tabellen aufgestellt, welche über die Ausdehnung der Steighöhen und Zonen bei verschiedenen Verdünnungsgraden Auskunft geben. Er hat demnach die Capillaranalyse nicht nur zu qualitativen, sondern auch zu quantitativen Zwecken verwendet. Aber über das Stadium des Versuchs ist er nicht hinausgelangt. Er hat offenbar seine Aufmerksamkeit ausschließlich den absoluten Massen der Steighöhe zugewandt und nicht das von der Konzentration abhängige Verhältnis zwischen den Steighöhen des Wassers und des gelösten Stoffes beachtet. Wahrscheinlich ist dies der Grund, weshalb er keinen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen Konzentration und Steighöhe hat finden können. Er sagt hierüber selbst (Anregung zum Studium der usw. Capillaranalyse, S. 8): „Auch für

die mit Filtrierpapier und Textilfasern erhaltenen Capillarsteig- und Adsorptionshöhen müssen bestimmte Gesetze obwalten, wofür bereits Anzeichen vorliegen. Darüber wird hoffentlich in nicht ferner Zeit berichtet werden können. Einstweilen mußte ich mich mit den Zahlenangaben für die Größe der Flüssigkeitskonzentrationen, Flüssigkeitssteighöhen in verschiedenen Capillarmedien, Zonenhöhen über der Eintauchsgrenze und Zonenbreiten begnügen." In seiner letzten, im April 1907 abgeschlossenen Arbeit hat er von Neuentdeckungen in dieser Hinsicht nichts zu vermelden.

Das von mir auf Grund der Beobachtungen über die Salzsäure formulierte Gesetz wäre, hiernach zu urteilen, das erste in seiner Art.

Gewisse Stoffe steigen nach Goppelsroeders Untersuchungen zusammen mit dem Wasser und gleichhoch wie dieses. Eigentümlicherweise führt er unter diesen Stoffen HCl und H_2SO_4 an. Er sagt hierüber, nachdem er seine Versuche resumiert, folgendes (Anregung usw., S. 43): „Es wandern also Salzsäure und Schwefelsäure in allen Verdünnungen mit dem Wasser zusammen bis zu oberst in den sechs verschiedenen hier zur Anwendung gekommenen Fasern." Unter diesen befand sich auch Filtrierpapier.

Hieraus dürfte mit Sicherheit hervorgehen, daß er nicht die Erscheinung beobachtet hat, die den Ausgangspunkt für meine Studien gebildet hat. Auch betreffs H_2SO_4 ist seine Äußerung unrichtig, wie später gezeigt werden wird. Die Erklärung liegt darin, daß er, wie es scheinen will, bei seinen Versuchen mit diesen Stoffen nur verhältnismäßig starke Lösungen bis herunter zu $1\,^0/_0$igen verwendet hat.

Nach Goppelsroeder zu urteilen, ist es demnach wahrscheinlich, daß meine Darstellung sich in allen ihren Teilen, sowohl bezüglich des Ausgangspunktes wie des Gedankenganges und der Ergebnisse, auf jungfräulichem Boden bewegt.

Versuche unter anderen Verhältnissen und mit anderen Stoffen.

Nachdem ich Goppelsroeders Arbeiten gelesen, interessierte es mich natürlich in hohem Grade, zuzusehen, ob bei der Versuchsanordnung, mit welcher er gearbeitet, sich dieselbe

Gesetzmäßigkeit zwischen Konzentrationsgrad und Steighöhe geltend machen würde, wie ich sie für die Capillarflecke nachgewiesen habe. Goppelsroeder verfuhr, wie erwähnt, in der Weise, daß er Lösungen in capillaren Medien, beispielsweise Streifen von Filtrierpapier, aufsteigen ließ.

Ich hängte daher Streifen von Löschpapier, die längs der Mittellinie in der oben beschriebenen Weise mit Kongopunkten versehen waren, so auf, daß ihre unteren Enden 10 mm tief in darunter gestellte Gefäße mit HCl-Lösungen eintauchten.

Die Versuchsbedingungen sind hierbei offenbar außer bezüglich der vertikalen Stellung des Papieres auch darin wesentlich verschieden, daß der Flüssigkeitsvorrat unbegrenzt ist. Bei den Fleckenversuchen wurde dagegen eine begrenzte Menge Flüssigkeit dem Papier zugeführt. Die Folge davon ist die, daß die Ausbreitung des Fleckes verhältnismäßig schnell aufhört und die definitiven Werte für die Radien erreicht werden, während bei den Eintauchungsversuchen die Flüssigkeit während ziemlich langer Zeit fortfährt, im Papier aufzusteigen. Goppelsroeders Versuche dauerten daher auch ungefähr 24 bis 48 Stunden. Für meine Arbeitsverhältnisse war dies sehr unpraktisch. Ich schlug daher einen anderen Weg ein. Ich dachte mir, daß, da ja nur das Verhältnis zwischen den Steighöhen des Wassers und der Salzsäure, und nicht die absoluten Werte an und für sich hier Interesse hatten, es vielleicht angängig wäre, die Steighöhen schon abzulesen, bevor sie ihre Endwerte erreicht hätten. Ich verfuhr daher so, daß ich im Laufe des Versuchs, soweit meine übrige Arbeit es mir erlaubte, die Höhe der Salzsäure und des Wassers über der Eintauchsgrenze jedesmal notierte, wenn die erstere (oder in anderen Versuchen die letztere) einen neuen 5 mm-Strich auf dem Papier passiert hatte. Ich erhielt auf diese Weise von ein und demselben Versuch her eine Menge paarweise zusammengehöriger Werte für diese beiden Höhen.

Bei Prüfung der auf diese Weise gefundenen Werte (Beispiele hierfür liefert Tabelle 2) zeigte es sich sofort, daß meine Vermutung richtig war, d. h. daß in ein und demselben Versuch das Verhältnis zwischen der Steighöhe der Salzsäure und der des Wassers ständig dasselbe war, ob nun die Ablesung in einem früheren oder späteren Stadium des Versuchs vor-

genommen wurde. Eine Ausnahme hiervon bilden nur die Werte aus dem Gebiet dicht oberhalb der Eintauchsgrenze, wo der Aufstieg der Flüssigkeit beim Eintauchen sehr schnell vor sich geht, sowie die Werte bei Steighöhen für das Wasser von ungefähr 200 mm und darüber. Möglicherweise beruht letzteres Verhältnis darauf, daß meine Streifen zu kurz waren, so daß das Wasser bei diesen großen Steighöhen in unmittelbare Nähe des oberen Endes derselben kamen, oder auch möglicherweise auf einem störenden Einfluß seitens der vorhandenen Verunreinigungen, die sich beim Vordringen des Wassers an dessen oberer Grenze in wachsenden Mengen ansammeln und dort als ein gelblicher Rand oder Gürtel wahrzunehmen sind.

Das Verhältnis zwischen der Steighöhe der Salzsäure und des Wassers ist in Flüssigkeiten von verschiedener Konzentration nicht dasselbe, sondern hier, ganz wie bei den Capillarfleckversuchen, gelangt die Salzsäure verhältnismäßig weiter, je stärker die Lösung ist, d. h. das Verhältnis zwischen der Steighöhe der Salzsäure und der Steighöhedes Wassers wird größer bei steigender Konzentration.

Die Frage ist nun die: Sind auch unter diesen Versuchsbedingungen die Gleichungen (1) und (2) gültig? Wir müssen dabei zunächst in Betracht ziehen, daß die Gleichungen wegen des verschiedenen geometrischen Charakters der betreffenden Flächen ein etwas verschiedenes Aussehen erhalten.

Der HCl-Kreisfläche in dem Capillarfleck entspricht offenbar der rechteckige Teil des Papiers, der von der Salzsäure eingenommen wird, und dem Wasserring das oberhalb dieses Teiles gelegene Wasserrechteck. Da die Breite des Streifens überall als Faktor in Zähler und Nenner enthalten ist, kann er wie π in der Gleichng (1) eliminiert werden. Bezeichnen wir die Steighöhe des Wassers mit H und die der Salzsäure mit h, so nimmt demnach die Gleichung die folgende Form an

$$\text{(1a)} \qquad \frac{P}{P_1} = \frac{\dfrac{h}{H - h}}{\dfrac{h_1}{H_1 - h_1}}.$$

Aus demselben Grunde erhält die Gleichung (3) das Aussehen:

$$\text{(3a)} \qquad P = \frac{h \cdot k}{H - h}.$$

Prüfe ich nun in meinen Versuchen die Gültigkeit dieser Formeln, so finde ich indessen, daß eine völlig überzeugende Übereinstimmung nicht vorhanden ist. Bei gewissen Steigversuchen lassen sie sich in schöner Weise anwenden, in anderen dagegen zeigen sie Abweichungen, die ich nicht erklären kann. Ich muß daher diese Frage offen lassen. Möglicherweise spielt die Menge der Flüssigkeit im Gefäß und die Tiefe, bis zu welcher der Löschpapierstreifen eingetaucht wird, usw., eine komplizierende Rolle.

Berechnet man mittels der bei den Steigversuchen gefundenen Werte die Konstante des Papiers, so findet man diese stets bedeutend niedriger als bei den Fleckanalysen (s. Tab. 2). Das Papier setzt demnach bei den Steigversuchen dem Vordringen der Salzsäure einen bedeutend geringeren Widerstand entgegen.

Tabelle II.

Steigversuche mit 0,2%iger HCl-Lösung.

Steighöhe des Wassers in mm (H)	Steighöhe der Salzsäure in mm (h)	$\frac{h}{H-h}$	k, berechnet aus Gleichung (3a)
30	20	2,00	0,10
40	25	1,67	0,12
45	30	2,00	0,10
60	40	2,00	0,10
70	45	1,80	0,11
75	50	2,00	0,10
82,5	55	2,00	0,10
90	60	2,00	0,10
97,5	65	2,00	0,10
105	70	2,00	0,10
120	80	2,00	0,10
127,5	85	2,00	0,10
135	90	2,00	0,10
142	95	2,02	0,10
148	100	2,08	0,10
156	105	2,06	0,10
195	135	2,25	0,09
207	145	2,34	0,08

Was andere Stoffe als HCl anbetrifft, so habe ich Capillarfleckversuche und Steigversuche mit HNO_3, H_2SO_4 und H_3PO_4 angestellt. Es hat sich gezeigt, daß diese Stoffe

in allen Teilen den Gesetzen folgen, welche für HCl gelten. Ich gehe daher hierauf nicht näher ein, sondern führe nur, um die schöne Übereinstimmung durch ein Beispiel zu erläutern, zwei Capillarfleckversuche mit HNO_3 an.

Versuch 1 mit 0,25 %iger HNO_3: $r = 7{,}75$; $R = 12$;

Versuch 2 mit 0,125 %iger HNO_3: $r = 5{,}75$; $R = 11$.

Demnach muß nach Gleichung (1)

$$\frac{0{,}25}{0{,}125} = \frac{\dfrac{7{,}75^2}{12^2 - 7{,}75^2}}{\dfrac{5{,}75^2}{11^2 - 5{,}75^2}}.$$

Rechnen wir den Bruch rechts vom Gleichheitszeichen aus, so erhalten wir 2,119, während $\frac{0{,}25}{0{,}125} = 2$ ist.

Eine schönere Bestätigung der Gültigkeit des Gesetzes, das durch die Gleichung (1) formuliert ist, läßt sich bei der primitiven Versuchsanordnung kaum denken.

Berechnen wir mit den Werten aus diesen beiden Versuchen mittels der Gleichung (3) die Konstante des Papiers für HNO_3, so erhalten wir den Wert 0,34. Die Versuche wurden mit meinem gewöhnlichen Papier, dessen Konstante für HCl 0,22 ist, angestellt.

Die Versuche haben ferner etwas gezeigt, was zu erwarten war, nämlich daß dasselbe Papier eine verschiedene Adsorptionskraft gegenüber einem jeden der verschiedenen Stoffe besitzt. Diese ist für sämtliche größer als für HCl, so daß mein gewöhnliches Papier für sie also eine Konstante hatte, die höher als 0,22 war. Es ist im Zusammenhang hiermit von Interesse zu bemerken, daß sie auch sämtlich ein höheres Molekulargewicht als HCl haben. Doch habe ich keine bestimmte Gesetzmäßigkeit dabei finden können.

Daß verdünnte Alkalien Adsorptionserscheinungen in Filtrierpapier zeigen, hat Goppelsroeder nachgewiesen. Ich habe bei Versuchen mit NaOH-Lösungen auf mit Lackmusgraduierung versehenem Papier gefunden, daß hier dieselben Adsorptionserscheinungen wie in den Lösungen von Mineralsäuren auftreten, und daß die Konzentration der Lösung die Erscheinung in derselben Richtung wie bei jenen beeinflußt.

Dagegen habe ich nicht Zeit gehabt zu prüfen, ob meine Gleichungen auch für die Alkalien Geltung besitzen.

Über die Konzentration der Lösung im Papier.

Im vorhergehenden Kapitel (vgl. Tab. 2) sahen wir, daß bei den Steigversuchen eine in jedem einzelnen Versuch ganz bestimmte, bei verschiedener Konzentration aber verschiedene Gleichgewichtslage zwischen der Steighöhe der Salzsäure und der des Wassers vorhanden ist, eine Erscheinung wahrscheinlich von derselben Art, wie sie Ostwald in seinen Adsorptionsversuchen mit Tierkohle nachgewiesen hat. Auf die außerordentlich interessanten Fragen, die sich im Anschluß hieran erheben, kann ich nur ganz oberflächlich eingehen. Ich will zunächst darauf hinweisen, daß die oben beschriebene Capillarfleckanalyse eine Methode abgibt, um gewisse dieser Fragen zu studieren, besonders die Frage nach der Konzentration der Salzsäurelösung in Papierstreifen.

Es muß ja a priori als äußerst wahrscheinlich erscheinen, daß die HCl-Lösung, die in dem Papier aufsteigt, von höherem Prozentgehalt ist als die Flüssigkeit, in welche das Papier eintaucht, und daß die Abscheidung des Wassers in dem Papier oberhalb der Salzsäure eine Erscheinung ist, die in kausalem Zusammenhang hiermit steht. Goppelsroeders Untersuchungen zeigen ja auch, daß eine Menge anderer Stoffe unter ähnlichen Verhältnissen eine Konzentration erfahren. Indessen wäre es ja auch denkbar, daß das Auftreten des Wassers oberhalb der Salzsäure im Papier nicht mit einer Konzentration der Salzsäurelösung in dem Streifen, sondern der Mutterflüssigkeit in dem untergestellten Gefäße zusammenhinge. Diese Verhältnisse lassen sich nun, wie erwähnt, mittels der Capillarfleckanalyse studieren, in der Weise nämlich, daß man ganz einfach das Stück des Streifens, das in die Salzsäurelösung eintaucht, und den Teil, der nur das Wasser enthält, abschneidet. Das übrig bleibende Stück wird ausgepreßt, wobei man, wenn der Streifen hinreichende Dimensionen hat, einige Tropfen Flüssigkeit zur Analyse erhält. Ich habe nicht genügend viel Versuche angestellt, um bestimmte Schlüsse aus ihnen ziehen zu können. Die angestellten Versuche aber haben für die im Papier auf-

gestiegene Salzsäurelösung einen beträchtlich höheren Prozentgehalt an HCl gezeigt als in der ursprünglichen Flüssigkeit.

Bei den Capillarfleckversuchen liegen die Verhältnisse in dieser Hinsicht bedeutend einfacher. Dort ist keine andere Erklärung möglich, als daß die Salzsäure sich im Papier konzentriert hat, da sie ja hier nur einen Teil von dem Volumen der gesamten verwendeten Flüssigkeit einnimmt. Man kann offenbar ohne weiteres berechnen, welche Konzentration eine bestimmte Salzsäurelösung bei ihrer Ausbreitung in einem Papier von einer bestimmten Adsorptionskraft erhalten wird.

Wenn beispielsweise die Ausbreitungsfläche der Salzsäure die Hälfte von der des ganzen Flecks beträgt, so ist es klar, daß die Salzsäure infolge der Adsorption sich auf ein Volumen beschränkt hat, das die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens in der verwendeten Flüssigkeit beträgt (vorausgesetzt, daß die Dicke des Papiers überall dieselbe ist). Die Salzsäure muß demnach in diesem Falle eine genau doppelt so große Konzentration haben als in der ursprünglichen Flüssigkeit. Dieser Fall ist offenbar derselbe, wie wir ihn oben behandelt haben, nämlich wenn das Verhältnis zwischen der Fläche der Salzsäure und des Wasserrings = 1 ist. Der Prozentgehalt, bei welchem dieser stattfindet, ist, wie wir uns erinnern, in der Formel (3) als Konstante enthalten. Wir sehen demnach, daß eine Lösung von einem Prozentgehalt, der der Konstanten des Papiers gleich ist, in dem Capillarfleck sich genau auf den doppelten konzentriert. Wenn man auf ein 0,22-Papier eine 0,22%ige Lösung tropft, so nimmt diese in dem Papier also die Konzentration 0,44 an. Es ist mit anderen Worten unter den gegebenen einfachen geometrischen Verhältnissen eine rein mathematische Konsequenz der durch die Adsorption entstandenen Flächenverteilung, daß die Konzentration der Salzsäure in dem Papier sich zu der Konzentration der verwendeten Salzsäure umgekehrt verhält wie der Flächeninhalt des HCl-Flecks zu dem des ganzen Flecks.[1])

Hierbei ergibt sich, wie erwähnt, die Möglichkeit, die Konzentration der Salzsäure in dem Papier zu berechnen, auch

[1]) Es handelt sich hier natürlich nur um einen Durchschnittswert Auf die Frage, ob das HCl überall in dem HCl-Fleck dieselbe Konzentration hat, gehe ich nicht ein.

wenn die Verhältnisse nicht, wie in dem eben angeführten Beispiele, sich ohne weiteres von selbst ergeben.

Ist P_1 der Prozentgehalt der Salzsäure in dem Fleck und P der Prozentgehalt der verwendeten Lösung, so erhalten wir

$$\frac{P_1}{P} = \frac{R^2}{r^2} \tag{4}$$

und

$$P_1 = \frac{R^2 \cdot P}{r^2} \tag{5}$$

Greifen wir nun auf die Gleichung (3)

$$P = \frac{r^2 \cdot k}{R^2 - r^2}$$

zurück und lösen dieselbe mit Bezug auf r^2, so erhalten wir

$$r^2 = \frac{P R^2}{k + P}.$$

Wird dieser Wert für r^2 in die Gleichung (5) eingesetzt, so erhalten wir

$$P_1 = \frac{R^2 \cdot P}{\frac{P R^2}{k + P}}$$

$$P_1 = k + P. \tag{6}$$

Aus der mathematischen Analyse ergibt sich also das einfache Verhältnis, daß die Konzentration der Lösung in dem Papier gleich der Konstanten des Papiers + dem Prozentgehalt der verwendeten Lösung ist.

Hierdurch läßt sich äußerst einfach berechnen, welche Konzentration eine gegebene Salzsäurelösung in einem beliebigen Papier von bekannter Adsorptionskraft erhält. In einem 0,22-Papier erhält demnach eine 0,25 $^0/_0$ige HCl-Lösung die Konzentration 0,22 + 0,25 = 0,47 $^0/_0$ usw.

Die Konzentration, welche die Lösung in dem Papier erfährt, nimmt sehr stark in demselben Grade zu, wie die Lösung schwächer wird. Für eine 0,05 $^0/_0$ige Lösung würde die Konzentration in dem 0,22-Papier 0,22 + 0,05 = 0,27 $^0/_0$ betragen. Im Hinblick hierauf erklärt sich leicht die auffallende Tatsache, daß die Reaktion auf die Kongopunkte ungefähr ebenso prägnant bei sehr verdünnten Lösungen wie bei stärkeren ist.

Gehen wir zu stärkeren Lösungen über, so wird die Konzentration immer geringer. Eine 1°/₀ige Lösung z. B. würde in 0,22-Papier die Konzentration $0{,}22 + 1 = 1{,}22$ erhalten.

Hauptsächliche Schlußfolgerungen.

1. Wässerige HCl-Lösungen von geringerer Stärke als 1°/₀ breiten sich in Filtrier- und Löschpapier nicht gleichförmig aus, sondern das Wasser dringt eine weitere, HCl dagegen eine kürzere Strecke vom Ausgangspunkte aus vor. Das Papier filtriert demnach die Salzsäure ab.

2. Je schwächer die HCl-Lösung ist, um so größer wird der Unterschied zwischen der Weglänge der Salzsäure und der des Wassers.

3. Wenn Salzsäurelösungen sich in der Form von kreisförmigen Flecken in Löschpapier ausbreiten, kann ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen dem Prozentsatz der Lösungen und der Verteilung der Flüssigkeit im Papier konstatiert werden, in der Weise nämlich, daß die Prozentgehalte sich zueinander verhalten wie die Quotienten, die durch Division der Ausbreitungsfläche der Salzsäure durch den Flächeninhalt des peripher gelegenen Wasserringes entstehen.

4. Auf dieses Gesetz habe ich eine Methode zur quantitativen Analyse gegründet und ausgearbeitet, welche ziemlich genaue Bestimmungen des Prozentgehaltes in sehr kleinen Flüssigkeitsmengen, wie beispielsweise 0,05 ccm, erlaubt.

5. Durch die Adsorption der Salzsäurelösung in einem bestimmten Papiere wird eine Konzentration derselben bewirkt, die bei einer stark verdünnten Lösung sehr bedeutend ist. Der Grad der Konzentration, den eine gegebene Salzsäurelösung in einem bestimmten Papier erfährt, läßt sich auf einfache Weise berechnen.

6. Wenn ein Löschpapierstreifen in HCl-Lösung eingetaucht gehalten wird, bleibt während des Aufsteigens der Flüssigkeit ein bestimmter Gleichgewichtszustand zwischen der Salzsäure und dem darüber gelegenen Wasser die ganze Zeit über unverändert bestehen. Diese Gleichgewichtslage ist verschieden für Lösungen verschiedener Konzentration.

7. Wie HCl verhalten sich in jeder Hinsicht HNO_3, H_2SO_4 und H_3PO_4. Dabei ist zu bemerken, daß das Papier

dem Vordringen dieser Stoffe einen stärkeren (für jeden derselben verschieden starken) Widerstand entgegensetzt als dem der Salzsäure.

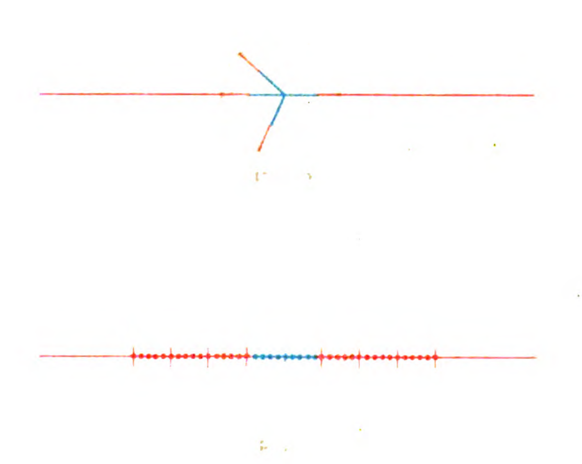
8. Wie die Mineralsäuren verhält sich in den untersuchten Beziehungen auch NaOH.

Schlußbemerkung.

Es ist möglich, daß die von mir formulierten Gesetze für die gegenseitige Abhängigkeit der Konzentration und der Adsorption gegenüber einer mit verfeinerten technischen Hilfsmitteln arbeitenden Kritik nicht stichhalten. Daß sie indessen so weit der Wirklichkeit folgen, daß sie innerhalb des Gebietes, in welchem ich sie geprüft habe, eine ziemlich genaue quantitative Analyse ganz kleiner Mengen von Flüssigkeiten ermöglichen, davon habe ich mich durch tägliche Erfahrungen während mehrerer Monate überzeugen können.

Welche Bedeutung diese Analysenmethode in Zukunft erhalten kann, darüber ist es noch verfrüht, sich zu äußern. Es dürfte dies teils von dem Grade der Allgemeingültigkeit, der sich für diese Gesetze bei fortgesetzten Beobachtungen über andere Stoffe und unter anderen Verhältnissen eventuell ergeben wird, teils auch von der Möglichkeit einer größeren Schärfe der Analyse abhängen. Man muß es für äußerst wahrscheinlich ansehen, daß, wenn so gute Werte auf einem Papier erhalten werden können, das mit der Hand nach einem Meßstreifen graduiert worden ist, bei Ausführung der Graduierung mit Präzisionsinstrumenten, eventuell auf geeigneterem Papier, auch gleichmäßigere und zuverlässigere Resultate zu erreichen sein werden. Außerdem ist eine Vereinfachung der Methode in verschiedenen Richtungen möglich, worüber ich später wahrscheinlich Mitteilung machen werde.

Auch ohnedies scheinen mir die physikalisch-chemischen Verhältnisse, welche die Voraussetzung der Methode bilden, ein sehr großes theoretisches Interesse zu besitzen und vielleicht geeignet zu sein, befruchtend auf das Studium der Adsorption und damit verbundener, für die intimsten Lebensvorgänge bedeutungsvoller Erscheinungen zu wirken.





Über den Einfluß von Neutralsalzen auf die Hämolyse.

Von

Rudolf Höber.

(Nach gemeinsam mit C. Turowskaja ausgeführten Versuchen.)

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Zürich.)

(Eingegangen am 1. Oktober 1908.)

Die von Arrhenius zuerst als „Neutralsalzwirkungen" beschriebenen und seitdem oft untersuchten physiko-chemischen Erscheinungen sind an physiologischen Objekten mehrfach wiedergefunden worden. Hier wie dort handelt es sich darum, daß bestimmte Eigenschaften oder Vorgänge bei Lösungen oder Pseudolösungen durch die Gegenwart von Neutralsalzen quantitativ abgeändert werden. Die Wirkungen der Salze sind dabei additive Ionenwirkungen; denn verwendet man z. B. Salze mit gleichem Anion, aber verschiedenen Kationen, so stuft sich im allgemeinen die Wirksamkeit dieser Salze stets in der gleichen Reihenfolge der Kationen ab, wie auch das begleitende Anion beschaffen sein mag, und ebenso findet man eine bestimmte Anionenfolge, wenn man das Kation jeweilen ungeändert läßt. So verändern z. B. die Anionen nach Sprung, Arrhenius u. a. die innere Reibung von Wasser in der Reihenfolge SO_4, Cl, NO_3, J, mag das begleitende Kation K, Na oder Li heißen, in der gleichen Reihenfolge wirken nach Arrhenius die Anionen hemmend auf die Verseifung von Estern.

Bei der Beeinflussung physiologischer Vorgänge verdanken die Neutralsalze ihre Wirksamkeit wohl vor allem ihrem Einfluß auf die kolloidalen Komponenten der Lebewesen. Ich habe zuerst darauf aufmerksam gemacht[1]) und auch ex-

[1]) Höber, Physikal. Chem. der Zelle u. der Gewebe. 1. Aufl. 1902, S. 165.

perimentell gezeigt,[1]) daß zwischen den bei homogenen Lösungen festgestellten Neutralsalzwirkungen und den besonders von Hofmeister und Pauli genauer studierten Einflüssen der Salze auf den Lösungs- und Quellungszustand von Kolloiden ein enger Konnex besteht; der Einfluß der Salze auf die Kolloide, oder richtiger: der Einfluß der neutralen Alkalisalze auf die in den Organismen fast ausschließlich vorkommenden hydrophilen Kolloide ist nur ein Spezialfall aus der großen Gruppe der Neutralsalzwirkungen. Deshalb ist ja an und für sich mit dem Nachweis von Neutralsalzwirkungen auf lebende Zellen auch noch nicht der Beweis geliefert, daß nun gerade die kolloidalen Komponenten der Zellen den Salzeinfluß vermitteln. Das ist zunächst nur eine aus mancherlei Gründen[2]) plausible Annahme, zu deren Stütze allerdings mikroskopische Untersuchungen an von Salzen beeinflußten organischen Gebilden (Nerven[3]), Cilien[4]), Paramaecien[5]), Rückmarkssubstanz[6])) angeführt werden können.

Unter den physiologischen Salzwirkungen dokumentiert sich bisher am deutlichsten als Neutralsalzwirkung der Einfluß der Alkalisalze auf die Erregungserscheinungen bei Muskeln. An Hand der Versuche von Overton[7]) habe ich[8]) gezeigt, daß die Wirkung der Kationen und Anionen der Alkalisalze auf die Erregbarkeit von Froschmuskeln sich in der gleichen Reihenfolge abstuft, wie es für physiko-chemische Neutralsalzwirkungen gilt; die gefundenen Reihenfolgen[9]) lauten: Li, Na, Cs, Rb, K und SO_4, Cl, NO_3, Br, J, SCN. Dieselben Reihen gelten unter bestimmten Bedingungen für die Einwirkung auf Eiweiß- und Lecithinlösungen. Dieselben Reihen finden sich auch bei der

---

[1]) Höber, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 35, 1907.

[2]) Höber, Physikal. Chemie d. Zelle u. d. Gewebe. 2. Aufl. S. 260ff. u. S. 272ff. Siehe auch Porges und Neubauer, diese Zeitschr. **7**, 152, 1907.

[3]) Höber, Centralbl. f. Physiol. **19**, 390, 1905 und Pflügers Archiv **120**, 492, 1907.

[4]) Lillie, American Journ. of physiol. **10**, 419, 1904.

[5]) Greeley, Biological Bulletin **7**, 1, 1904.

[6]) E. Mayr, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 548, 1906.

[7]) Overton, Pflügers Archiv **105**, 176, 1904.

[8]) Höber, Pflügers Archiv **106**, 599, 1905.

[9]) Siehe dazu auch Schwarz, Pflügers Archiv **117**, 161, 1907.

Untersuchung des Einflusses der Alkalisalze auf die elektrischen Eigenschaften der Froschmuskeln.

Die Wirkungsfähigkeit der Salze findet in diesen Fällen eine annehmbare Erklärung durch die Hypothese, daß die Salze auf den Kolloidalzustand der aus Kolloiden aufgebauten Plasmahaut der Muskelfasern wirken; die elektrischen Erscheinungen lassen sich dann auf Änderungen der Ionenpermeabilität der Plasmahaut zurückführen, welche als Folge der Zustandsänderungen in dem kolloidalen Baumaterial der Plasmahaut aufzufassen sind.

Es wird also von mir angenommen, daß durch die Salze die Durchlässigkeit der Oberflächenschicht der lebenden Zellen eine Änderung erfahren kann infolge von Auflockerung oder Verdichtung der die Oberfläche konstituierenden Kolloide.

Nun ist im Verlauf der letzten Jahre eine Reihe von Mitteln genauer untersucht worden, mit deren Hilfe sich die Permeabilität der Zellen ändern läßt, und es hat sich gezeigt, daß diese Permeabilitätsänderung meist, wenn nicht immer, auf einem Angriff der Mittel auf die Zellkolloide beruht. Da die Folge dieser Permeabilitätsänderung gewöhnlich zum Schluß Zerstörung der Zellen ist, so spricht man von „Cytolyse". Von solchen cytolysierenden Mitteln nenne ich Saponin, welches mit der kolloidalen Plasmahautkomponente Cholesterin reagiert (Ransom), Äther, Chloroform, einwertige Alkohole, Ester, kurz die lipoidlöslichen Verbindungen, welche an den Zell-Lipoiden, also Cholesterin, Lecithin u. a. angreifen, Gallensäuren, welche die Plasmahautkolloide Lecithin und Eiweiß auflösen.[1]) Alle diese Mittel sind hauptsächlich als „Hämolytica" ausprobiert worden, weil sich der Beginn der Hämolyse so bequem am Austritt des Hämoglobins aus den arrodierten Blutkörperchen erkennen läßt.

Da ich nun die Annahme gemacht habe, daß auch die Neutralsalze auf die Plasmahautkolloide einwirken und dadurch die Permeabilität ändern, so liegt es nahe, zu prüfen, ob die Neutralsalze auch hämolytisch wirken, und zwar dann

---

[1]) Bayer, diese Zeitschr. 9, 58, 1908; Neufeld u. Händel, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 28, 572, 1908.

jedes Salz nach Maß seiner bereits an Eiweiß- und Lecithinlösungen festgestellten Fähigkeit, den Zustand dieser Lösungen zu beeinflussen.

Von vornherein erschien dies wenig wahrscheinlich im Hinblick auf das klassische Experiment von Hamburger,[1]) mit dem er zeigte, daß, wenn man von verschiedenen Alkalisalzen diejenige Konzentration herausprobiert, bei der die in den betreffenden Lösungen suspendierten Blutkörperchen eben ihr Hämoglobin austreten lassen, es sich herausstellt, daß die verschiedenen Lösungen unter einander isotonisch sind. Aus diesem Experimente könnte man den meiner Annahme gerade entgegengesetzten Schluß ziehen, daß die Salze nicht so, wie auf die Kolloide, auch auf die Hämolyse individuell wirken, sondern daß es dabei bloß auf die kolligative Eigenschaft des osmotischen Drucks ankommt. Das von Hamburger gewonnene Resultat kann aber auch seiner Methodik zu danken sein. Hamburger verfuhr folgendermaßen: er mischte 2 ccm Blut mit 20 ccm Salzlösung verschiedener Konzentration und sah dann zu, ob beim bald darauf folgenden Absetzen der Blutkörperchen die überstehende Lösung rot gefärbt war oder nicht; so fand er, daß die Alkalisalzlösungen, deren Gehalt mit 0,58 % NaCl ungefähr äquivalent ist, eben merklich, also gleich stark hämolysieren.

Mit der im folgenden beschriebenen Technik kommt man aber zu dem Resultat, das ich voraussah:

Es wurden mit Hilfe der Kryoskopie möglichst genau isotonische Lösungen von Salzen mit den Kationen Li, Na, K, Rb, Cs und den Anionen SO_4, Cl, Br, NO_3, J hergestellt, deren osmotischer Druck etwa dem einer 0,8- oder einer 0,7 %igen NaCl-Lösung entsprach. Die Lösungen waren also nur schwach hypotonisch in bezug auf Säugerblut. In je 10 ccm dieser Lösungen wurden dann 0,2 ccm eines durch Zentrifugieren von defibriniertem Rinderblut gewonnenen Breis von Blutkörperchen eingetragen, einmal umgeschüttelt und dann bei 37°, bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank stehen gelassen. Da die Hämolyse bei der schwachen Hypotonie der Lösungen nur langsam sich einstellte, so wurden die mit den Gemischen gefüllten

[1]) Hamburger, Du Bois-Reymonds Archiv 1886, 466.

Reagenzröhrchen mehrere Tage lang beobachtet, d. h. zweimal täglich wurden die Färbungen der über den sich absetzenden Blutkörperchen stehenden Lösungen miteinander verglichen und jedesmal nach dem Vergleich einmal umgeschüttelt. Die Lösungen, anfangs gänzlich farblos, färbten sich dann allmählich mehr und mehr gelb bis rot als Zeichen der fortschreitenden Hämolyse, und zwar je nach dem einwirkenden Salz verschieden rasch. In dieser Art wurden 20 Versuchsreihen mit folgenden Lösungen ausgeführt:

Versuchsreihen	Lösungen		
	Salz	Proz.	Δ
1. 2.	NaCl	0,8	0,473
	NaBr	1,41	
	$NaNO_3$	1,16	
	NaJ	2,05	0,464
3.	NaCl	0,7	0,412
	NaBr	1,23	0,375
	$NaNO_3$	1,01	0,402
	NaJ	1,78	0,403
4. 6.	Na_2SO_4	1,35	0,415
	NaCl	0,7	0,412
	NaBr	1,28	0,394
	$NaNO_3$	1,01	0,402
	NaJ	1,78	0,403
7. 9.	Na_2SO_4	1,56	0,485
	NaCl	0,8	0,473
	NaBr	1,55	0,475
	$NaNO_3$	1,16	0,465
	NaJ	2,05	0,460
16. 19.	K_2SO_4	1,91	0,472
	KCl	1,02	0,475
	KBr	1,63	0,485
	KNO_3	1,38	0,462
	KJ	2,27	0,470

Versuchsreihen	Lösungen		
	Salz	Proz.	Δ
8. 10. 12.	LiBr	1,4	0,463
15.	NaBr	$>$ 1,57	0,457
	KBr	1,63	0,466
	RbBr	2,26	0,476
	CsBr	2,91	0,463
11. 13. 14.	LiCl	—	0,462
	NaCl	0,8	0,470
	KCl	1,02	0,478
	RbCl	1,65	0,468
	CsCl	2,30	0,465
17.	KBr	—	0,439
	CsBr	—	0,441
18.	KCl	—	0,434
	CsCl	—	0,433
20.	NaCl	—	0,429
	KCl	—	0,432
	RbCl	—	0,434
	CsCl	—	0,437

Die Prozentgehalte in den tabellierten Lösungen sind nicht ganz zuverlässig, da die Δ-Werte der zunächst hergestellten Lösungen oft nicht genügend miteinander übereinstimmten und die Lösungen dann erst durch Zufügen von Salz oder von

Wasser aufeinander eingestellt wurden. Es kommt ja hier aber auch bloß auf die Δ-Werte an.

Ich gebe nun die Resultate der Versuche. Allgemein ist darüber zu sagen, daß die Versuche zur Bestimmung der Kationenreihen gewöhnlich schon früher abgebrochen werden konnten als die Anionenversuche, weil die charakteristischen Unterschiede zwischen den einzelnen Salzen im ersten Fall rascher und deutlicher hervortraten, als im zweiten. Es wurde hier also dasselbe beobachtet, was nun schon oft bemerkt wurde, nämlich, daß die organischen Gebilde empfindlicher für Kationen- als für Anionenveränderungen sind, während für die hydrophilen Kolloide ja gerade das Entgegengesetzte gilt.

In der folgenden Rubrizierung der Einzelergebnisse bezeichnen die Buchstaben a), b) und c), daß es sich um Versuchsreihen handelt, die bei 37°, bei Zimmertemperatur und bei Eisschranktemperatur abgelaufen sind. Die Ionen sind nach steigender Hämolysierfähigkeit geordnet.

I. Anionenreihen.

Versuchsreihen		Ionenreihen
1.	b)	$NO_3 < Cl,Br < J$
	c)	$Cl,Br,NO_3 < J$
2.	a)	$Cl < BrNO_3 < J$
	b)	$Cl < BrNO_3 < J$
	c)	$Cl < BrNO_3 < J$
3.	a)	$Cl < BrNO_3 < J$
	b)	$Cl < NO_3 < J < Br$
	c)	$Cl < NO_3 < J < Br$
4.	a)	$Cl < Br < NO_3 < J$
	b)	$Cl,NO_3 < Br < J$
	c)	$NO_3 < Br < J$
6.	a)	$SO_4 < Cl < Br < NO_3 < J$
	c)	$SO_4 < Cl,NO_3 < Br < J$
7.	a)	$SO_4 < Cl < Br,NO_3 < J$
	b)	$SO_4 < Br < J$ [$< Cl$?]
	c)	$SO_4 < Cl < Br < NO_3 < J$
9.	c)	$SO_4 < Br < Cl < NO_3 < J$
16.	c)	$SO_4 < Br < Cl < NO_3J$
19.	c)	$SO_4 < Br < Cl < J < NO_3$

II. Kationenreihen.

Versuchsreihen		Ionenreihen
8.	a)	$Na < Li < Rb < K$
	b)	$Na < Li < Rb < K$
	c)	$Na < Li < Rb < K$
10.	c)	$LiNa < Rb < Cs < K$
11.	a)	$Li < Na < Cs < Rb.K$
	c)	$Li < Na < Cs,Rb < K$
12.	a)	$Na < Li < Cs < Rb < K$
	c)	$Li,Na < K < Rb < Cs$
13.	a)	$Li < Na < K < Rb < Cs$
	c)	$Li < Na < Cs < Rb < K$
14.	a)	$Na < Cs < K$
	c)	$Na < Cs < K$
15.	a)	$Na < K < Cs$
	c)	$Na < K < Cs$
17.	a)	$Cs < K$
18.	c)	$Cs < K$
20.	a)	$Na < Cs < Rb,K$
	a)	$Na < Cs < Rb,K$
	c)	$Na < Cs,Rb < K$
	c)	$Na < Cs,Rb < K$

Überblickt man diese Tabellen, so ist eine Regelmäßigkeit in der Aufeinanderfolge der Ionen unbedingt zu erkennen, wenn auch im einzelnen die Reihen nicht immer übereinstimmen. Dies ist aber aus mancherlei Gründen begreiflich. Die Endstellung des Br in Versuch 3b) und 3c) wird z. B. wohl damit zusammenhängen, daß der osmotische Druck der NaBr-Lösung in dieser Versuchsreihe etwas niedriger war als der der andern Lösungen (s. S. 213); sobald für Versuch 4 und 6 die Konzentration der NaBr-Lösung erhöht wurde, rückte das Br an seinen gewöhnlichen Platz zwischen Cl und J. Ferner sind Fehlerquellen darin gegeben, daß Blutkörperchen sowohl beim Einfüllen, wie auch nach dem Umschütteln an der Wand der Reagenzgläser hängen bleiben, zu grunde gehen und nach dem nächsten Umschütteln ihr Hämoglobin an die Lösung abgeben. Auch der durch Zentrifugieren gewonnene Blutkörperchenbrei kann während des Einpipettierens in sich wieder etwas sedimentieren, so daß in Wirklichkeit nicht gleiche Mengen Blutkörperchen in die einzelnen Reagenzgläser kommen. Aus diesen verschiedenen Gründen sind völlig gleichmäßige Resultate wohl nicht zu erwarten. Trotzdem ergibt sich, wie gesagt, im Mittel eine bestimmte Anionen- und Kationenreihe.

Die Anionenreihe lautet: $SO_4 < Cl < Br, NO_3 < J$.

Die Kationenreihe lautet: $Li, Na < Cs, Rb < K$.

Diese Reihen entsprechen aber den früher (S. 210) genannten Reihen, welche für den Einfluß der Ionen auf hydrophile Kolloide, auf die Erregbarkeit der Muskeln und auf die elektrischen Eigenschaften der Muskeln Geltung haben.

Umso gerechtfertigter erscheint dann die Hypothese, nach der der Einfluß der Neutralsalze auf den Erregungsvorgang ihrem Einfluß auf die Plasmahautkolloide zugeschrieben wurde (S. 211). Denn einerseits sprechen ja, wie wir sahen, viele Gründe dafür, daß die Hämolyse auf einer Auflockerung der kolloidalen Oberflächenschicht der Blutkörperchen beruht, und andererseits ist von Neufeld und v. Prowazek[1]), v. Dungern[2]), Neu-

[1]) Neufeld u. v. Prowazek, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 25, 501, 1907.

[2]) v. Dungern, Münch. med. Wochenschr. 1907, 2321.

feld und Händel[1]) u. a. festgestellt worden, daß die hämolytischen Agenzien auch allgemein als Cytolytica fungieren, so daß es wohl als begründet angesehen werden kann, wenn die Vorstellung, welche man sich vom hämolytischen Vorgang macht, auch für die Erklärung der Beeinflussung der erregbaren Gebilde verwendet wird.

Zusammenfassung.

Bei Einwirkung schwach hypotonischer Lösungen der Neutralsalze der Alkalien verlieren die Blutkörperchen vom Rind verschieden rasch ihr Hämoglobin; die Anionen begünstigen die Hämolyse in der Reihenfolge: $SO_4 < Cl < Br, NO_3 < J$, die Kationen in der Reihenfolge: $Li, Na < Cs, Rb < K$. Dies beruht mit großer Wahrscheinlichkeit darauf, daß die Ionen in verschiedenem Maße die Plasmahautkolloide zur Auflockerung bringen und damit die Permeabilität der Blutkörperchen verändern. Die früher gegebene Erklärung für den Einfluß der Neutralsalze auf die erregbaren Gebilde gewinnt damit eine Stütze.

[1]) Neufeld u. Händel, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 28, 572, 1908.

Beobachtungen über die Maltase des Blutserums und der Leber bei verschiedenen Tieren.

Von

Chosaburō Kusumoto.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Physiologischen Instituts zu Breslau.)

(Eingegangen am 5. Oktober 1908.)

Mit 12 Figuren im Text.

Das Blutserum des Menschen und der Tiere enthält bekanntlich nach den Versuchen, welche F. Röhmann[1]) zusammen mit M. Bial[2]) und K. Hamburger[3]) anstellte, eine Diastase und Maltase, durch deren gemeinsame Wirkung Stärke und Glykogen über Dextrine und Maltose in Traubenzucker übergeführt werden. Nach F. Röhmann und L. Borchardt[4]) finden sich die gleichen Fermente auch in der Leber, die durch Ausspülen mit Wasser möglichst von Blut befreit worden ist. Daß diese Enzyme eine wichtige Rolle beim Kohlenhydratstoffwechsel spielen, ist zwar wahrscheinlich, bisher aber nicht erwiesen. Von vorneherein wird man annehmen dürfen, daß sie dazu dienen, die Stärke und ihre im Darm durch die Diastase entstandenen Produkte, wenn sie nach einer an Kohlenhydraten reichen Mahlzeit in die Blutbahn übertreten sollten, bis zu Traubenzucker zu spalten, daß sie ferner die Aufgabe haben, das Glykogen der Leber und der Muskeln im Bedarfsfalle in Traubenzucker überzuführen.

---

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 25, 3654, 1892; 27, 3251, 1894. Arch. f. d. ges. Physiol. 52, 157, 1892.

[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. 52, 137, 1892; 53, 156, 1892; 54, 72, 1893.

[3]) Ebenda 60, 1, 1895.

[4]) Ebenda 100, 259, 1903.

Die Bedeutung, welche die Kohlenhydrate für den Stoffwechsel besitzen, ist für die verschiedenen Tiere verschieden. Man könnte deshalb erwarten, daß z. B. bei einem Pferde das Blut mehr von beiden Enzymen enthielte als beim Hunde. Man könnte weiter vermuten, daß auch bei demselben Tiere ihre Menge je nach der Art der Fütterung und dem Verdauungsstadium wechselt.

Es ist hierbei aber ein wichtiger Punkt zu berücksichtigen. Mit den spaltenden Enzymen scheinen vielfach aufbauende Enzyme zusammen vorzukommen. Ja, es ist sogar denkbar, daß die beiden entgegengesetzten Wirkungen Äußerungen desselben chemischen Stoffes sind und je nach den näheren Bedingungen bald die eine, bald die andere Wirkung mehr in die Erscheinung tritt. Denken wir an die Vorgänge, die mit einer reichlichen Aufnahme von Kohlenhydraten verbunden sind, so ist es zwar möglich, daß um so mehr Maltose und Dextrine durch die Maltase gespalten werden, je mehr Kohlenhydrate in das Blut übertreten. Die reichliche Zufuhr von Kohlenhydraten führt aber auch zur Bildung von Glykogen. Es ist deshalb denkbar, daß unter Hemmung der Maltase durch eine ihr entgegengesetzte Wirkung die Vorstufen des Glykogens entstehen, und daß sich so seine Bildung, die vielleicht erst in der Leber vollständig wird, schon im Blute vorbereitet. Die Maltasewirkung, die man bei der Prüfung des Blutserums und des Leberextraktes findet, kann also der Differenz zweier entgegengesetzt wirkenden Kräfte, einer Maltase und Antimaltase entsprechen. Es ist weiter daran zu denken, daß das Blut auch andere Hemmungsstoffe als gerade ein Antiferment enthalten kann.

Die folgenden Versuche, die ich auf Veranlassung und Leitung von Prof. Röhmann ausführte, erstrecken sich auf die spaltende Wirkung, welche das Blutserum und die Extrakte der Lebern verschiedener Tiere — Hund, Schwein, Schaf, Kalb, Pferd — auf die Maltose ausüben. Beim Hunde wurden einige vorläufige Versuche gemacht, um zu sehen, ob mit den verschiedenen Zuständen des Stoffwechsels auch die Maltasewirkung Unterschiede zeigt.

Die Versuchsanordnung war sehr einfach: Proben von 5 ccm Blutserum oder 5 ccm des Leberextraktes wurden mit 5 ccm einer unter Erhitzen hergestellten 10 %igen Maltoselösung und

0,2 ccm Toluol in einen auf 30° C regulierten Wärmeschrank gestellt. Unmittelbar nach Herstellung des Gemisches und dann nach bestimmten Zeiten wurde eine Probe nach der anderen enteiweißt und ihr Drehungsvermögen bestimmt. Zur Entfernung des Eiweißes diente anfangs Aufkochen mit Eisenchlorid und essigsaurem Natrium. Hierbei erhält man aber in manchen Leberextrakten trübe, eisenhaltige Filtrate. Es wurde deshalb das Maltoseserum bzw. Leberextraktgemisch mit 25 ccm einer 5 %igen, unter Erwärmen hergestellten Lösung von Zinkacetat in 96 %igem Alkohol versetzt.[1]) Die mit Eisenacetat aufgekochte Flüssigkeit wurde mit Wasser, die mit Zinkacetat gefällte Mischung wurde mit Alkohol auf ein Volumen von 50 ccm im Meßkölbchen aufgefüllt. Dann wurde umgeschüttelt, durch ein trocknes Filter filtriert und das Drehungsvermögen im 2 Dezimeterrohr bestimmt. Kontrollversuche zeigten, daß das Blutserum keine in Betracht kommende Drehung hatte. Bei den Leberextrakten mußten aber neben den mit Maltose versetzten Proben, Proben ohne Maltose aufgestellt werden, in denen das Drehungsvermögen in gleicher Weise bestimmt wurde wie bei den mit Maltose versetzten Proben. Die bei ihnen gefundene Drehung wurde von den bei den Maltoseproben gefundenen abgezogen. Da die Maltose ein Drehungsvermögen von 138,3°, der Traubenzucker ein solches von 52,6° hat, so nimmt die Drehung des Maltosegemisches unter dem Einfluß der Maltase ab. Die Schnelligkeit, mit der dies erfolgt, kann als Maß der Maltasewirkung dienen. Um die Übersicht und den Vergleich der Versuche zu erleichtern, sind die Ergebnisse jeder Versuchsreihe unter den betreffenden Tabellen graphisch dargestellt. Auf den Absszissen sind die Zeiten angegeben, während deren die Proben im Wärmeschrank standen, auf den Ordinaten die beobachteten Drehungswinkel. Die zur Beobachtung gelangenden Lösungen waren 1 %ig. Eine 1 %ige Maltoselösung dreht im 2 Dezimeterrohr + 2° 45', eine 1 %ige Traubenzuckerlösung + 1° 3'. Zwischen diesen Zahlen liegen die beobachteten Werte.

---

[1]) Vgl. M. Abeles, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 495, 1891.

I. Versuche an Hunden.

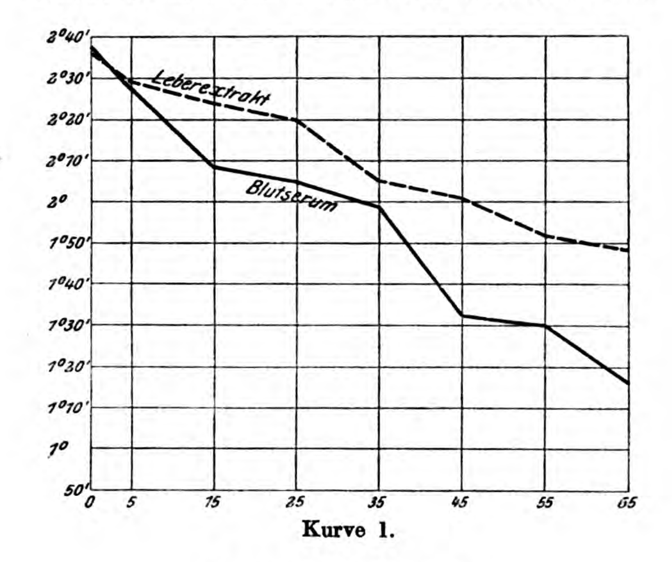
1. Fütterung mit Pferdefleisch und mäßigen Mengen von Kohlenhydraten.

Zu diesen Versuchen dienten 3 Hunde (A, B, C), von denen bei A und C vor einigen Wochen, bei B vor einigen Monaten eine Gallenblasenfistel zu anderen Zwecken angelegt worden war. Die 10 bis 15 Kilo schweren Hunde hatten als tägliches Futter Fleisch und etwa 110 g Semmel erhalten. Sie leckten die aus der Fistel fließende Galle. A und C konnten als normal bezeichnet werden. B war infolge unvollkommener Durchgängigkeit der Fistel schwach ikterisch. Die Hunde wurden in Morphium-Chloroformnarkose durch Entbluten aus der Carotis getötet. Das Serum wurde nach dem Gerinnen abgegossen und mit Chloroform versetzt aufbewahrt. Das Serum von Hund A und C war rötlich, das von B blaßgelb mit einem Stich ins Rot.

Die Leber von Hund A und B wurde gleich nach dem Tode mit der Maschine zerkleinert, die des Hundes C 10 Minuten lang von der Pfortader aus mit Leitungswasser ausgespült, bis das aus der Lebervenne abfließende Wasser nur noch ganz schwach gefärbt war, und dann ebenfalls zerkleinert. Vom Brei der Leber A und B wurden 250 g mit 250 ccm Wasser, 50 ccm Chloroform und 10 ccm einer 10 %igen alkoholischen Thymollösung, vom Leberbrei C, der infolge des Durchspülens wasserreicher als A und B war, 740 g nur mit 40 ccm Chloroform und 7 ccm Thymollösung versetzt. Diese Gemenge wurden nach kräftigem Umrühren stehen gelassen. A und B wurden nach 20 Stunden, C nach 5 Stunden durch ein Stück Leinwand filtriert. Die Filtrate wurden zu den Versuchen verwendet.

Versuch 1. (Hund A)

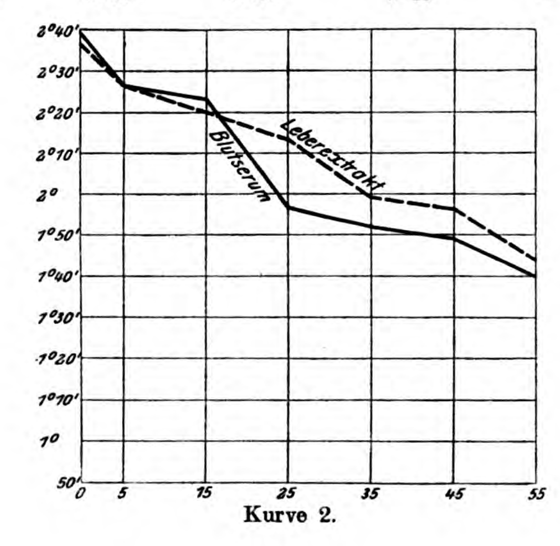
Stunden	Blutserum	Leberextrakt	Leberextrakt mit Maltose	Leberextrakt ohne Maltose
0	2° 37′	2° 36′	2° 44′	8′
5	2° 28′	2° 29′	2° 36′	7′
15	2° 8′	2° 24′	2° 29′	5′
25	2° 5′	2° 20′	2° 25′	5′
35	1° 59′	2° 5′	2° 10′	5′
45	1° 32′	2° 1′	2° 6′	5′
55	1° 31′	1° 52′	1° 57′	5′
65	1° 16′	1° 48′	1° 53′	5′



Kurve 1.

Versuch 2 (Hund B).

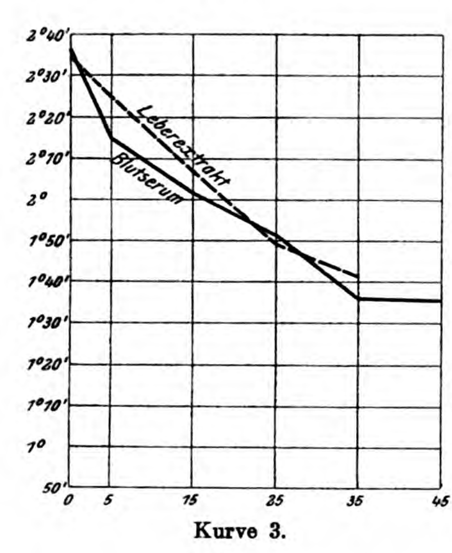
Stunden	Blutserum	Leberextrakt	Leberextrakt mit Maltose	Leberextrakt ohne Maltose
0	2° 39′	2° 37′	2° 39′	+ 2′
5	2° 26′	2° 26′	2° 28′	+ 2′
15	2° 23′	2° 20′	2° 21′	+ 1′
25	1° 57′	2° 13′	2° 14′	+ 1′
35	1° 52′	1° 59′	2°	+ 1′
45	1° 50′	1° 56′	1° 57′	— 1′
55	1° 40′	1° 44′	1° 43′	— 1′



Kurve 2.

Versuch 3 (Hund C).

Stunden	Blutserum	Leberextrakt	Leberextrakt mit Maltose	Leberextrakt ohne Maltose
0	2° 36′	2° 35′	2° 41′	+ 6′
5	2° 14′	2° 25′	2° 31′	+ 6′
15	2° 2′	2° 7′	2° 14′	+ 7′
25	1° 52′	1° 50′	1° 57′	+ 7′
35	1° 36′	1° 41′	1° 49′	+ 8′
45	1° 36′	—	—	—
55	1° 36′	—	—	—
65	1° 36′	—	—	—
75	1° 35′	—	—	—



Kurve 3.

Diese Versuche zeigen, wie in dem 5% Maltose enthaltenden Gemisch die Spaltung erfolgt. Sie geht nur langsam und allmählich vorwärts. Die Spaltung ist in dem Leberextrakt des Versuches 3 etwa ebenso stark wie im Blutserum, in den beiden anderen Extrakten schwächer. Es soll damit aber nicht gesagt sein, daß die Fermentwirkung in diesen beiden Lebern selbst kleiner war als im Blutserum. Die Leberextrakte waren unter Zusatz von Wasser hergestellt worden. Sie enthalten also das Ferment in geringerer Konzentration, als es in der Leber selbst vorhanden war. Das Blutserum wirkt in Versuch 1 etwa ebenso stark wie in Versuch 2. Das Maximum, d. h. eine vollständige Spaltung der Maltose ist erst nach 65 Stunden annähernd erreicht. In Versuch 3 bleibt trotz anfangs schnellerer Spaltung die Maltasewirkung nach 35 Stunden stehen.

2. Fütterung mit großen Mengen von Kohlenhydraten.

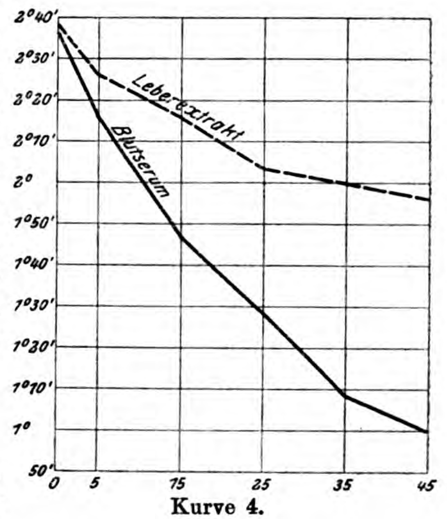
Versuch 4.

Ein 17,5 kg schwerer Hund erhielt am 14. Juli 1908 abends um 7 Uhr 500 g Pferdefleisch und 500 g Kartoffeln, am 15. Juli mittags um 12 Uhr

500 g fein gequetschte Semmel. 5 Stunden nach der letzten Fütterung wurde er in Morphium-Chloroform-Narkose durch Entbluten aus Arteria carotis getötet. Das Blut wurde bis zum folgenden Tag in den Eisschrank gestellt. Die Leber wurde während 10 Minuten von der Pfortader aus durchspült. Das ausfließende Wasser war milchig getrübt. Dann wurde die Leber fein zerhackt und in folgender Mischung in dem Eisschranke stehengelassen: Ganzer Leberbrei 900 ccm, Chloroform 90 ccm, 10 $^{0}/_{0}$ iger alkoholische Thymollösung 20 ccm. Am 16. Juli wurden das Blut und das Leberbreigemenge zentrifugiert und das Blutserum und der Leberextrakt zu den Versuchen verwendet. Das Enteiweißen geschah mit Zinkacetat und Alkohol.

Stunden	Blutserum	Leberextrakt	Leberextrakt mit Maltose	Leberextrakt ohne Maltose
0	2° 37′	2° 38′	3° 30′	+ 52′
5	2° 16′	2° 27′	3° 51′	+ 1° 24′
15	1° 47′	2° 16′	3° 47′	+ 1° 31′
25	1° 28′	2° 4′	3° 36′	1° 32′
35	1° 9′	2°	3° 30′	1° 30′
45	1°	1° 56′	3° 24′	1° 28′

5 Stunden nach der Fütterung mit Kohlenhydraten war die Maltasewirkung des Blutserums bedeutend stärker als in den vorhergehenden Versuchen. Die maximale Wirkung wurde innerhalb 35 Stunden erreicht. Die Wirkung des Leberextraktes war aber bedeutend geringer.



Kurve 4.

Versuch 5.

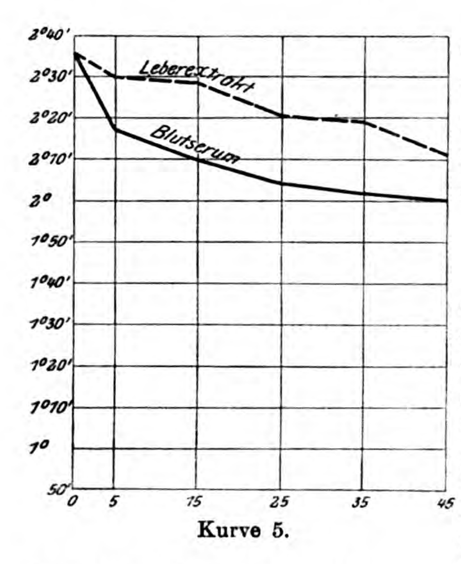
Der Hund wurde am 26. Juli 1908 abends 9 Uhr mit 500 g Pferdefleisch und 500 g Kartoffeln gefüttert. Am 27. Juli vormittags um 10 Uhr erhielt er 500 g Semmel und wurde nachmittags 3 Uhr in Narkose durch Verbluten aus der Carotis getötet.

Das Blut blieb bis zum folgenden Tage im Eisschrank stehen.

Die Leber wog 320 g. Sie wurde 7 Minuten lang von der Pfortader aus durchspült und dann zerhackt. 450 g Leberbrei wurden mit 45 ccm Chloroform und 10 ccm 10 $^{0}/_{0}$ iger alkoholischer Thymollösung gründlich vermischt und in den Eisschrank gestellt.

Am 28. Juli wurden Blutserum und Leberextrakt zentrifugiert. Enteiweißt wurde mit Zinkacetat und Alkohol.

Stunden	Blutserum	Leberextrakt	Leberextrakt mit Maltose	Leberextrakt ohne Maltose
0	2° 36′	2° 36′	3° 29′	+ 53′
5	2° 17′	2° 30′	3° 25′	+ 55′
15	2° 10′	2° 29′	3° 16′	+ 47′
25	2° 4′	2° 21′	3° 5′	+ 44′
35	2° 2′	2° 20′	3°	+ 40′
45	2°	2° 11′	2° 48′	+ 37′



Kurve 5.

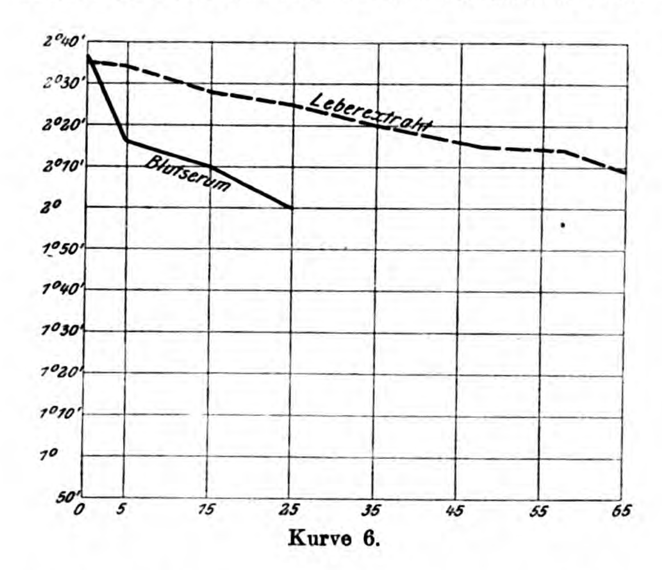
In diesem Versuche war nicht nur die Maltasewirkung des Leberextraktes, sondern auch die des Blutserums auffallend schwach.

Versuch 6.

Am 21. Juli 1908 wurde eine fette 17 kg schwere Hündin abends um 7 Uhr mit 400 g Pferdefleisch und 500 g gekochten Kartoffeln gefüttert. Am 22. Juli um 1 Uhr, also 16 Stunden nach der letzten Fütterung wurde sie in Morphium - Chloroform - Narkose durch Entbluten aus der Halsarterie getötet. Im Magen fanden sich keine Futterreste mehr.

Die Leber wurde wieder 7 Minuten lang ausgewaschen und zerkleinert. Vom Leberbrei wurden 550 g mit 50 ccm Chloroform und 11 ccm der 10%igen alkoholischen Thymollösung gemischt. Am folgenden Tage wurde durch Leinwand filtriert und das Filtrat zentrifugiert. — Enteiweißt wurde mit Zinkacetat und Alkohol.

Stunden	Blutserum	Leberextrakt	Leberextrakt mit Maltose	Leberextrakt ohne Maltose
0	2° 36′	2° 35′	3° 20′	+ 45′
5	2° 16′	2° 34′	3° 15′	+ 41′
15	2° 10′	2° 28′	3° 7′	+ 39′
25	2°	2° 25′	3° 2′	+ 37′
		2° 20′	2° 57′	+ 37′
		2° 15′	2° 49′	+ 34′
		2° 14′	2° 46′	+ 32′
		2° 9′	2° 4′	+ 32′



Kurve 6.

Die Wirkung des Leberextraktes war auch in diesem Versuche eine äußerst schwache. Über die Wirkung des Blutserums läßt sich nichts Sicheres sagen, da die späteren Proben verunglückten.

3. Pankreasexstirpation.

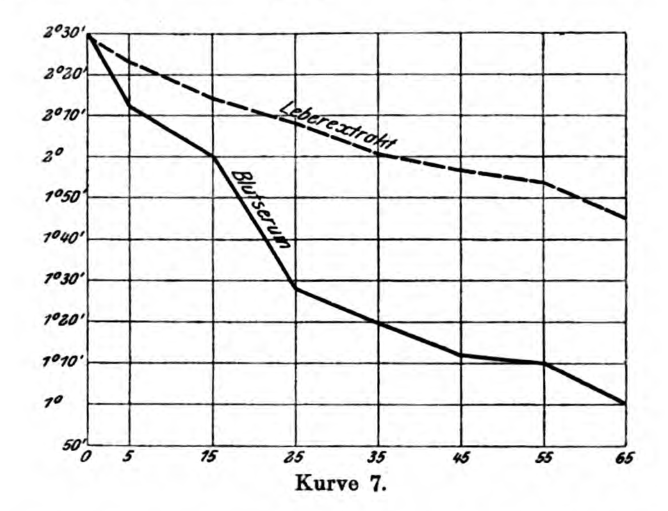
Um denjenigen Zustand des Stoffwechsels zu erhalten, welcher der reichlichen Fütterung mit Kohlenhydraten am meisten entgegengesetzt ist, wurde Hunden das Pankreas herausgenommen.

Versuch 7.

Am 6. Juli 1908 wurde einer 17 kg schweren Hündin das Pankreas vollständig herausgeschnitten. Das Tier erholte sich nach der Operation sehr schnell, es hungerte. Am 8. Juli enthielt der Harn 3,6% Traubenzucker. Der Hund wurde in Morphium-Chloroform-Narkose durch Entbluten aus der Carotis getötet.

Das Blut wurde in den Eisschrank gestellt. Das Serum wurde zentrifugiert, es war hellrot und blieb nach Zusatz von Chloroform bis zum folgenden Tage stehen. Die Leber wurde 7 Minuten lang von der Pfortader aus durchspült. Dann wurde die Leber zerhackt. 500 g des Leberbreis wurden mit 50 ccm Chloroform und 15 ccm 10%iger alkoholischer Thymollösung gut gemischt. Nach 5 Stunden wurde durch Leinwand filtriert und das Filtrat zentrifugiert. — Enteiweißt wurde mit Zinkacetat und Alkohol.

Stunden	Blutserum	Leberextrakt	Leberextrakt mit Maltose	Leberextrakt ohne Maltose
0	2° 30′	2° 29′	2° 26′	— 3
5	2° 12′	2° 23′	2° 22′	— 1
15	2°	2° 14′	2° 14′	0
25	1° 27′	2° 8′	2° 17′	0
35	1° 20′	2° 1′	2° 2′	0
45	1° 12′	1° 57′	1° 57′	0
55	1° 10′	1° 53′	1° 53′	0
65	1°	1° 45′	1° 45′	0



Kurve 7.

Der Leberextrakt wirkte stärker als in den Versuchen 5, 6 und ebenso stark wie in Versuch 4 bei starker Fütterung mit Kohlenhydraten.

Das Blutserum wirkte viel stärker als in Versuch 5, aber ein wenig schwächer als in Versuch 4.

Versuch 8.

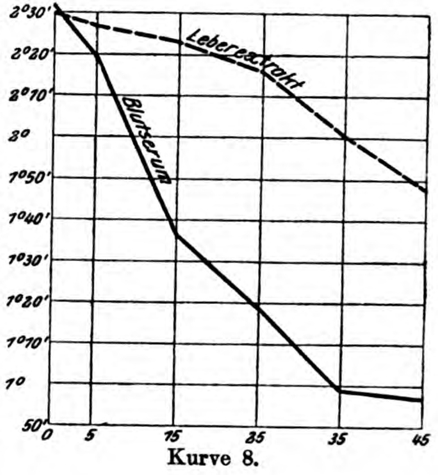
Am 23. Juli 1908 wurde einer 14 kg schweren Hündin das Pankreas total exstirpiert. Am 25. Juli hatte sich das Tier gut erholt. Es hungerte. Der Harn enthielt 5,8 % Traubenzucker. An demselben Tage wurde es in Narkose wie die anderen Hunde durch Entbluten aus der Carotis getötet.

Leber 7 Minuten durchspült. Vom Leberbrei wurden 470 g mit 30 ccm Wasser, 50 ccm Chloroform und 10 ccm 10 %iger alkoholischer Thymollösung gemischt. Nach 7 Stunden wurde durch Leinwand filtriert und das Filtrat zentrifugiert.

Stunden	Blutserum	Leberextrakt	Leberextrakt mit Maltose	Leberextrakt ohne Maltose
0	2° 31′	2° 30′	2° 30′	0
5	2° 19′	2° 27′	2° 26′	— 1
15	1° 37′	2° 23′	2° 18′	— 5
25	1° 14′	2° 17′	2° 8′	— 9
35	58′	2°	1° 52′	— 8
45	57′	1° 48′	1° 38′	— 10
55				

Anmerkung: Das Blutserum ohne Maltose war inaktiv.

Der Leberextrakt zeigte in diesem Versuche eine ähnliche Wirkung wie im vorhergehenden. Das Blutserum wirkte noch etwas stärker.



Kurve 8.

Nach diesen an Hunden angestellten Versuchen zeigt die Maltasewirkung des Blutes und der Leber Schwankungen, die von dem Ernährungsstande des Tieres abzuhängen scheinen. Betrachten wir den Pankreasdiabetes als Zustand der höchsten Kohlenhydratinanition, so scheint in diesem das Blut eine maximale Einwirkung auf Maltase zu besitzen. Dieselbe Stärke der Wirkung findet sich aber auch in Versuch 4 bei Fütterung mit Fleisch und Kohlenhydraten. Die schwächste Wirkung zeigt das Blut in gewissen Stadien der Kohlenhydratverdauung (Versuch 5). Das Verhalten des Leberextraktes zeigt einen gewissen Parallelismus zu dem des Blutserums. Die niedrigsten Werte finden sich in Versuch 5 und 6, wo die Hunde sehr stark mit Kohlenhydraten gefüttert waren.

Die Versuche regen dazu an, die Frage, ob wirklich eine Abhängigkeit der Maltasewirkung des Blutes und der Leber von dem Kohlenhydratstoffwechsel besteht, einer weiteren, eingehenderen Untersuchung zu unterwerfen.

Da nach der Exstirpation des Pankreas die Maltasewirkung des Blutserums und der Leber keine sichtbare Änderung er-

führt, so kann dieses Organ nicht die wesentliche Bildungsstätte der Maltase sein.

II. Versuche mit Blutserum und Leberextrakt vom Schwein.

Das Blut und die Leber wurden von gesunden Schweinen genommen.

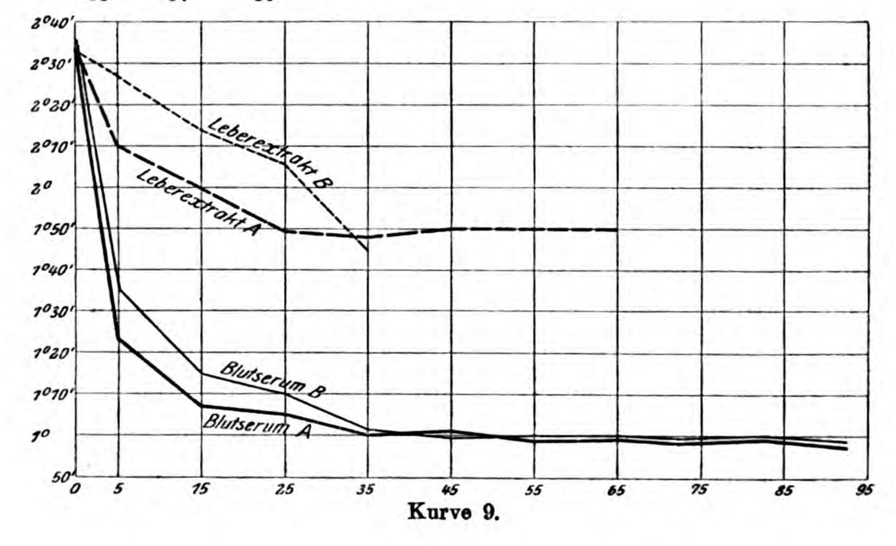
Das Blut wurde wie Hundeblut behandelt, das Serum war hämoglobinhaltig. Es wurde nach einem Zusatze von Chloroform bis zum folgenden Tage aufbewahrt.

Die Leber A wurde durch die Pfortader 10 Minuten lang ausgewaschen und dann fein zerhackt.

Die Leber B wurde ohne vorangegangene Ausspülung zerkleinert.

Von Leberbrei A wurden 1000 g mit 100 ccm Chloroform und 20 ccm 10%iger alkoholischer Thymollösung gemischt, von Leberbrei B 900 g mit 450 ccm Wasser, 130 ccm Chloroform und 30 ccm 10%iger alkoholischer Thymollösung. Mischung A wurde nach einer Nacht und Mischung B nach 6 Stunden durch ein Porzellansieb gegossen. Das Filtrat wurde zentrifugiert und die Flüssigkeit zum Versuche verwendet.

			Die Leber A ausgespült			Die Leber B nicht ausgespült		
				Leberextrakt			Leberextrakt	
Stunden	Blutserum A	Blutserum B	Leberextrakt A	mit Maltose	ohne Maltose	Leberextrakt B	mit Maltose	ohne Maltose
0	2° 35′	2° 35′	2° 35′	3° 43′	+ 1° 8′	2° 34′	3° 25′	+ 51′
5	1° 23′	1° 35′	2° 10′	3° 25′	+ 1° 15′	2° 27′	3° 19′	+ 52′
15	1° 7′	1° 15′	2°	3° 11′	+ 1° 11′	2° 14′	2° 57′	+ 43′
25	1° 5′	1° 10′	1° 49′	3° 7′	+ 1° 18′	2° 6′	2° 51′	+ 45′
35	1°	1° 2′	1° 48′	3° 10′	+ 1° 22′	1° 44′	2° 25′	+ 41′
45	1° 1′	1°	1° 50′	3°	+ 1° 10′			
55	59′	1°	1° 50′	3° 5′	+ 1° 15′			
65	59′	1°	1° 50′	2° 55′	+ 1° 5′			
75	58′	59′						
85	59′	1°						
95	57′	59′						



Kurve 9.

Die Maltasewirkung des Blutserums vom Schwein ist, wie diese beiden Versuche zeigen, eine außerordentlich starke. Innerhalb 5 Stunden ist der größte Teil der Maltose gespalten. Nach 35 Stunden ist die Spaltung vollständig. Auch die Wirkung der Leberextrakte ist stärker als in irgendeinem der Versuche am Hunde. Auch hier muß es auffallen, daß die Wirkung des Leberextraktes stehen bleibt, bevor die Spaltung eine vollständige ist.

III. Versuche mit Blutserum und Leberextrakt vom Hammel.

Das Blutserum wurde zentrifugiert und nach Zusatz von Chloroform bis zum folgenden Tage aufbewahrt. Es war hämoglobinhaltig.

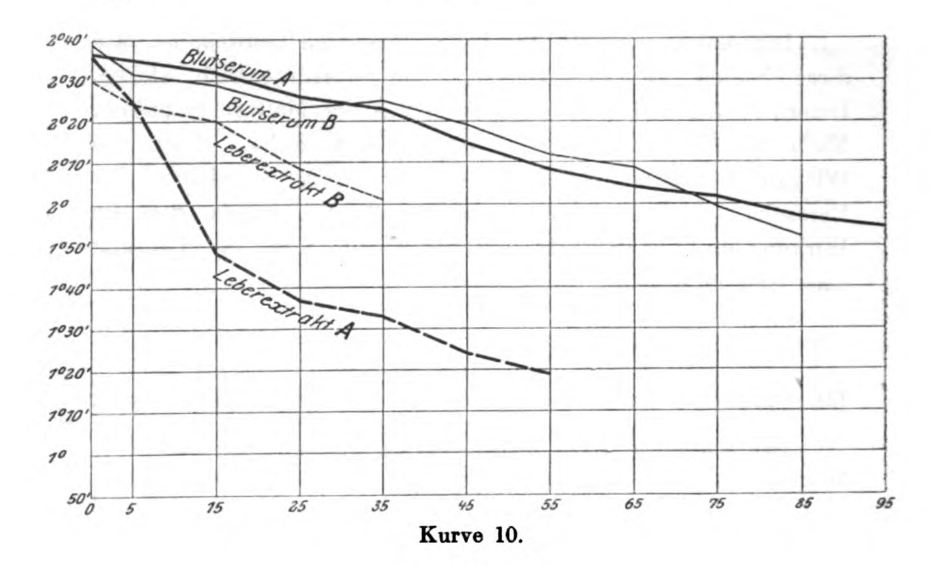
Leber A wurde von der Pfortader 5 Minuten lang ausgespült und dann zermahlen, Leber B ohne Auswaschen zerkleinert.

Von Leberbrei A wurden 750 g mit 50 ccm Chloroform und 20 ccm 10⁰/₀iger alkoholischer Thymollösung, von Leberbrei B 500 g mit 250 ccm Wasser, 50 ccm Chloroform und 20 ccm Thymollösung gemischt.

Die Enteiweißung wurde bei Blutserum und Leberextrakt A mit essigsaurem Natrium und Eisenchloridlösung, bei Leberextrakt B mit Zinkacetat und Alkohol vorgenommen.

Stunden	Blutserum A	Blutserum B	Leberextrakt A	Leberextrakt A mit Maltose	Leberextrakt A ohne Maltose	Leberextrakt B	Leberextrakt B mit Maltose	Leberextrakt B ohne Maltose
0	2° 37′	2° 39′	2° 36′	2° 43′	+ 7′	2° 30′	2° 43′	+ 13′
5	2° 35′	2° 32′	2° 25′	2° 32′	+ 7′	2° 25′	2° 39′	+ 14′
15	2° 32′	2° 29′	1° 49′	1° 57′	+ 8′	2° 20′	2° 35′	+ 15′
25	2° 26′	2° 24′	1° 37′	1° 45′	+ 8′	2° 9′	2° 25′	+ 16′
35	2° 23′	2° 25′	1° 33′	1° 38′	+ 5′	2° 2′	2° 14′	+ 12′
45	2° 15′	2° 19′	1° 24′	1° 29′	+ 5′			
55	2° 8′	2° 12′	1° 19′	1° 24′	+ 5′			
65	2° 4′	2° 9′						
75	2° 2′	1° 59′						
85	1° 57′	1° 52′						
95	1° 55′							

Beim Hammel finden wir ein vollkommen anderes Bild als bei allen bisher beschriebenen Versuchen. In vollem Gegensatz zu den Beobachtungen beim Hund und Schwein ist hier die Wirkung des Blutserums auffallend schwach, dagegen die Wirkung besonders der ausgespülten Leber stark.



Kurve 10.

IV. Versuche mit Blutserum und Leberextrakt vom Kalb.

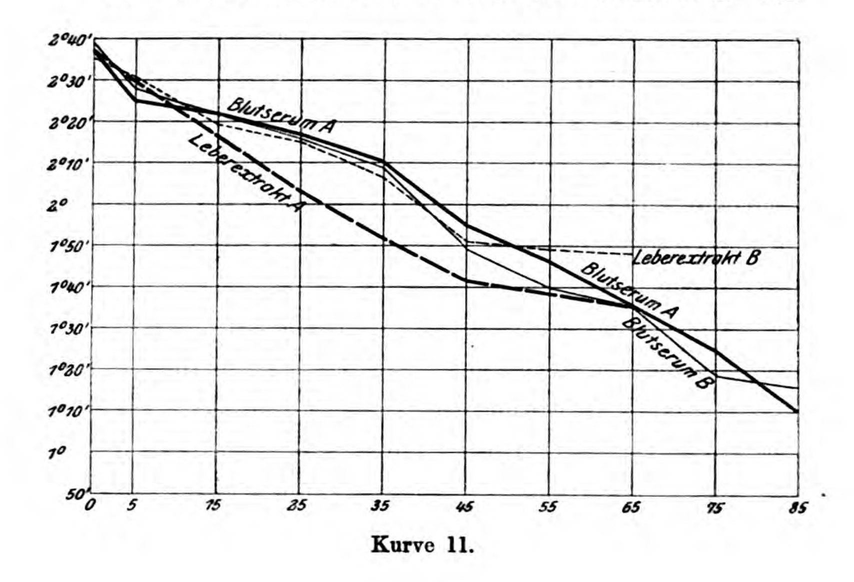
Das Blutserum wurde zentrifugiert und mit Chloroform versetzt. Die Leber A wurde von der Pfortader aus 10 Minuten lang ausgespült, die Leber B ohne Ausspülung zerkleinert.

Von Leberbrei A wurden 1050 g mit 100 ccm Chloroform und 20 ccm 10 $^0/_0$iger alkoh. Thymollösung für eine Nacht in den Eisschrank gestellt, dann durch Leinwand filtriert und zentrifugiert.

Von Leberbrei B wurden 1070 g mit 530 ccm Wasser, 150 ccm Chloroform und 35 ccm 10 $^0/_0$iger alkoh. Thymollösung gemischt. Nach 6 Stunden wurde filtriert und zentrifugiert.

Zum Enteiweißen wurden beim Serum essigsaures Natrium und Eisenchlorid, beim Leberextrakt Zinkacetat und Alkohol verwendet.

Stunden	Blutserum A	Blutserum B	Leberextrakt A	Leberextrakt A mit Maltose	Leberextrakt A ohne Maltose	Leberextrakt B	Leberextrakt B mit Maltose	Leberextrakt B ohne Maltose
0	2° 37′	2° 38′	2° 37′	2° 37′	0	2° 36′	2° 45′	+ 9′
5	2° 25′	2° 28′	2° 29′	2° 29′	0	2° 31′	2° 45	„ 14′
15	2° 22′	2° 22′	2° 17′	2° 17′	0	2° 18′	2° 29′	„ 11′
25	2° 17′	2° 16	2° 3′	2° 3′	0	2° 15′	2° 24′	„ 9′
35	2° 10′	2° 9′	1° 52′	1° 52′	0	2° 6′	2° 17′	„ 11′
45	1° 55′	1° 49′	1° 42′	1° 42′	0	1° 51′	2° 4′	„ 13′
55	1° 47′	1° 40′	—	—	—	1° 49′	2° 1′	„ 12′
65	1° 36′	1° 36′	1° 35′	1° 35′	0	1° 48	2°	„ 12′
75	1° 25′	1° 19′						
85	1° 10′	1° 17′						



Kurve 11.

Beim Kalb wirkt das Blutserum stärker auf Maltose als beim Hammel, aber viel schwächer als beim Schwein und auch schwächer als beim Hund. Die Wirkung des Leberextraktes ist anfangs annähernd dieselbe wie die des Blutes, später scheint auch hier wie bei anderen Leberextrakten eine Hemmung der Wirkung einzutreten.

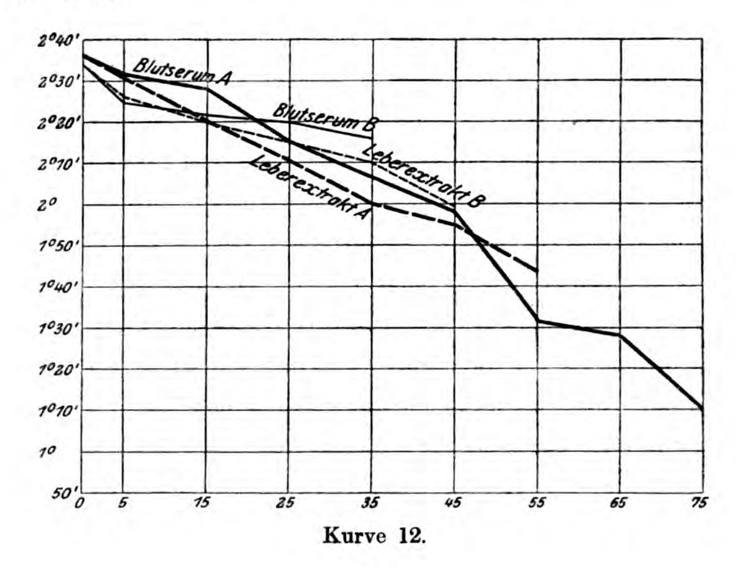
Sehr ähnlich wie beim Kalb verhalten sich Blutserum und Leberextrakt in ihrer Einwirkung auf Maltose beim Pferde, wie die folgenden Versuche zeigen.

V. Versuche mit Blutserum und Leberextrakt vom Pferde.

Das Blutserum wurde wie bei den anderen Versuchen gewonnen. Die Leber wurde ohne Ausspülung zermahlen. Von dem Leberbrei wurden A 500 g mit 250 ccm Wasser, 75 ccm Chloroform, 15 ccm 10 %iger alkoholischer Thymollösung, B 500 g mit 250 ccm Wasser, 50 ccm Chloroform, 20 ccm Thymollösung gut gemischt, über Nacht in den Eisschrank gestellt, dann filtriert und zentrifugiert.

Die Blutserummaltosemischung wurde mit essigsaurem Eisen, die Leberextraktmischung mit Zinkacetat und Alkohol enteiweißt.

Stunden	Blutserum A	Blutserum B	Leberextrakt A	Leberextrakt mit Maltose	Leberextrakt ohne Maltose	Leberextrakt B	Leberextrakt B mit Maltose	Leberextrakt B ohne Maltose
0	2° 36′	2° 34′	2° 36′	2° 31′	— 5′	2° 34	2° 39′	+ 5′
5	2° 32	2° 25′	2° 31′	2° 27′	— 4′	2° 26	2° 37′	„ 11′
15	2° 28′	2° 22′	2° 20′	2° 20′	0	2° 20′	2° 33′	„ 13′
25	2° 15′	2° 20′	2° 11′	2° 11	0	2° 15′	2° 23′	„ 8′
35	2° 7′	2° 16′	2°	2°	0	2° 10	2° 20′	„ 10′
45	1° 58′		1° 55′	1° 55′	0	1° 59	2° 16	„ 17′
55	1° 32′		1° 43′	1° 41	— 2′			
65	1° 28′							
75	1° 10							



Kurve 12.

Wenn wir am vorläufigen Schluß dieser Versuche die Maltasewirkung des Blutserums und des Leberextraktes bei verschiedenen Tieren miteinander vergleichen, so finden wir in bezug auf die absolute und relative Stärke beider Wirkungen sehr wesentliche Unterschiede. Den größten Gegensatz zeigen Schwein und Hammel. Beim Schwein wirkt die Maltase des Blutserums am stärksten, beim Hammel am schwächsten. Die Wirkung des Leberextraktes ist dagegen beim Hammel erheblich stärker als beim Schwein. Im Gegensatz zu Hund und Schwein, wo die Wirkung des Leberextraktes unter den angegebenen Versuchsbedingungen stets kleiner als die des Blut-

serums ist, ist sie beim Hammel bedeutend größer. Beim Kalb und Pferd wirken Blutserum und Leberextrakt annähernd gleich. Wodurch diese Unterschiede bedingt sind, läßt sich zunächst nicht sagen. Sie können beruhen auf einem verschiedenen Gehalt von Maltase sowie auf die Anwesenheit von Hemmungsstoffen. Zu letzteren würde auch eine Antimaltase gehören, d. h. ein Enzym, welches Traubenzuckermoleküle vereinigt.

Eine einfache Methode der quantitativen Abscheidung des Caseins aus genuiner Frauenmilch.

Von

Dr. Engel.

(Aus der akademischen Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf.)

(Eingegangen am 6. Oktober 1908.)

Das Problem der quantitativen Caseinausfällung aus der Frauenmilch, überhaupt der Reindarstellung jenes Körpers, hat bisher eine vollbefriedigende Lösung noch nicht gefunden. Die Verfahren waren alle sehr kompliziert, dauerten tagelang (Wroblewski[1]), Kobrack[2]), Schloßmann[3]) und waren mit einer Reihe umständlicher Manipulationen behaftet. Niemals erreichte man eine solche Einfachheit wie bei der Kuhmilch. Neuerdings wurde von Bianka Bienenfeld[4]) darauf hingewiesen, daß man mit Milchsäure eine gute Fällung in der Frauenmilch erzeugen kann, wenn man nur einen bestimmten, vorher genau zu ermittelnden Aciditätsgrad anwendet. In der Tat kann man auf diese Weise sicherlich zum Ziel gelangen. Wie ich jedoch kürzlich in dieser Zeitschrift[5]) mitteilen konnte, ist die Caseinfällung durch Milchsäure und anderen starke Säuren so eng an den Zusatz einer bestimmten Menge hiervon gebunden, daß man bei der geringsten, nur schwer zu vermeidenden Abweichung Mißerfolge erzielen muß. So scheinen z. B. die Zahlen von B. Bienenfeld selbst darauf hinzuweisen, daß ihre Fällungen unvollkommen waren. Hierüber Näheres in

---

1) Wroblewski, Schweiz. klin. Mitteilung, II. Reihe, Heft 6.
2) Kobrack, Inaug.-Diss., Breslau 1900.
3) Schloßmann, Zeitschr. f. phys. Chem. **22**, 197, 1896.
4) Bienenfeld, diese Zeitschr. **7**, 262, 1907.
5) Engel, diese Zeitschr. **13**, 89, 1908.

dem weiter unten angekündigten Artikel. Andererseits konnte ich nachweisen, daß die Essigsäure sich der Frauenmilch gegenüber in dieser Hinsicht ganz anders verhält, daß hier die optimale Fällung nämlich durchaus nicht von einer sehr eng umgrenzten Ansäuerung abhängig ist. Daher lag es nahe, mit dieser Säure, welche ja auch der Caseindarstellung aus Kuhmilch dient, zu experimentieren. Die Versuche sind nunmehr abgeschlossen mit dem Resultate, daß ich ein ganz einfaches und sicheres Verfahren zur Abtrennung des Caseins aus der Frauenmilch angeben kann.

Man geht gemäß der früher erzielten Resultate[1]) so vor, daß man die Frauenmilch etwa fünffach verdünnt, und dann so viel Essigsäure zusetzt, daß 60 bis 80 cmm n/10 Säure auf 100 ccm unverdünnte Milch kommen, Bei der Ausführung gehe ich in der Regel so vor, daß ich bei einem Ausgangsmaterial von 100 cmm einen 500 cmm Meßkolben benutze. Erst wird die Milch hineingegossen, dann, aus einer einfachen Mensur gemessen, etwa 70 cm n/10-Essigsäure zugefügt und zuletzt bis zur Marke mit destilliertem Wasser aufgefüllt; alsdann wird der Inhalt gleichmäßig gemischt. Verbringt man jetzt das Ganze in ein Wasserbad von 40°, so tritt binnen wenigen Minuten eine feinflockige Ausfällung ein. Die Flocken steigen empor und unten bleibt ein ziemlich trübes Plasma zurück. Versucht man nun zu filtrieren, so kann man wohl ein klares Filtrat erhalten, wenn man ein sehr dichtes Filter nimmt und eventuell mehrfach durchlaufen läßt; das dauert aber sehr lange. Mit Hilfe eines sehr einfachen Kunstgriffs gelingt es jedoch leicht, die Ausflockung so grob zu gestalten, daß man durch ein ganz gewöhnliches Faltenfilter sofort und schnell ein wasserhelles Plasma erhält. Wenn man nämlich den Kolben nach der Mischung nicht erwärmt, sondern vielmehr in die Kälte bringt — ich habe immer einen Kühlraum von + 3 bis + 4° benutzt — und dann nach einiger Zeit das kalte Gefäß unmittelbar in ein Wasserbad setzt, so erfolgt nunmehr eine sehr grobe flockige Ausfällung. Das Plasma ist nur mehr leicht trübe, und abgesehen von den ersten paar Kubikzentimetern läuft das Filtrat sofort vollkommen klar

[1]) Engel, l. c. S. 101.

durch jedes gewöhnliche Filter. Die Zeit, welche für die Kälteeinwirkung benötigt wird, ist nur kurz. Es genügen 2 bis 3 Stunden; doch schadet es natürlich auch nichts, wenn man sie auf längere Zeit ausdehnt. Auf die Theorie dieser Erscheinung will ich hier nicht eingehen, verweise nur darauf, daß eine Wirkung niederer Temperaturen auf die Gerinnbarkeit der Frauenmilch schon seit den Untersuchungen von Ludwig F. Meyer[1]) und von Fuld und Wohlgemut[2]) bekannt ist. Dem Vorgehen dieser letzten Autoren gegenüber, welche die Milch mehrere Tage gefroren hielten, lege ich jedoch Wert darauf, daß es bei mir natürlich zum Einfrieren der Milch nicht kommt. Diese Tatsache ist nicht ohne Bedeutung, wenn man bedenkt, daß das Einfrieren, wie auch Fuld und Wohlgemut annehmen, sicherlich wohl zu Veränderungen in dem kolloidalen Zustande des Caseins führt. Ich benutze die Milch auch sonst insofern völlig in ihrer ursprünglichen Form, als ich sie nicht entfette, ein Umstand, der nach meinen früheren Untersuchungen[3]) auf den Mechanismus der Caseinausfällung von Einfluß ist. Über die Resultate, welche sich mit Hilfe der geschilderten Methode bezüglich der Stickstoffverteilung in der Frauenmilch ergeben, werde ich in Kürze berichten.

Das Wesentliche in dem angegebenen Verfahren sehe ich darin, daß die ganze Trennung sich in wenigen Stunden mit einfachsten Hilfsmitteln vollziehen läßt. Der Milchsäure-Methode gegenüber hat sie den Vorzug, daß man die Säure nur aproximativ zu dosieren braucht. Die Kombination der Säure- mit der Kältewirkung gewährleistet die leichte Filtrierbarkeit. Die gute Wirkung wird erreicht durch die zweckentsprechende Verwendung mehrerer auf die Gerinnbarkeit der Milch einwirkender Faktoren:

1. eine passende Ansäuerung,
2. die Verdünnung,
3. Kälteeinwirkung,
4. Unterlassuug der Entfettung.

Kurz zusammengefaßt, gestaltet sich die Methode wie folgt:

---

[1]) Verh. d. Ges. f. Kinderheilk., Stuttgart 1906.
[2]) Diese Zeitschr. 5, 118, 1907.
[3]) Engel, l. c. S. 93.

Frauenmilch wird fünffach verdünnt und mit Essigsäure auf eine Acidität von 60 bis 80 gebracht. Die Mischung wird 2 bis 3 Stunden abgekühlt und hierauf, da inzwischen eine feine Gerinnung schon eingetreten ist, nochmals umgeschüttelt und bei 40° im Wasserbade in wenigen Minuten zur Ausfällung gebracht; alsdann erfolgt die Filtration.

Durch Enzyme bewirkte asymmetrische Synthesen.

Von

L. Rosenthaler.

(Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Straßburg i. Els.)

(Eingegangen am 6. Oktober 1908.)

Der Begriff der asymmetrischen Synthese ergibt sich aus folgenden Definitionen. W. Meyerhoffer[1]): „Unter diesem von E. Fischer gewählten Ausdruck versteht man das Einführen einer Asymmetrie unter Bildung der Isomeren in ungleicher Menge.“ W. Marckwald[2]): „Asymmetrische Synthesen sind solche, welche aus symmetrisch konstituierten Verbindungen unter intermediärer Benutzung optisch-aktiver Stoffe, aber unter Vermeidung jedes analytischen Vorganges, optisch-aktive Substanzen erzeugen.“

Eine vollkommene asymmetrische Synthese wäre der direkte Aufbau eines optisch-aktiven Körpers aus inaktivem Material ohne Hinzuziehung eines optisch-aktiven Körpers. Es ist indes fraglich, ob ein derartiger Vorgang mit rein chemischen Hilfsmitteln zu verwirklichen ist. Man hat sich deshalb damit begnügt, auch solche Synthesen als asymmetrische zu bezeichnen, bei denen durch Anlagerung eines asymmetrischen C-Atoms an einen optisch-aktiven Körper und dessen später erfolgende Wiederabspaltung ein neuer optisch-aktiver Körper entsteht.

Alle bisherigen Versuche zu asymmetrischen Synthesen sind auf die von E. Fischer bei seinen Synthesen in der Zuckergruppe gemachten Erfahrungen und die von ihm daraus

1) Gleichgewichte der Stereomeren, 1906, 64.

2) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 37, 1369, 1904.

gezogenen Folgerungen[1]) zurückzuführen. E. Fischer hatte beobachtet, daß bei der Anlagerung eines asymmetrischen C-Atoms an ein bereits vorhandenes nicht die beiden möglichen Isomeren in gleichen Mengen gebildet werden, sondern daß eines bevorzugt wird, indem es allein oder wenigstens in überwiegender Menge entsteht. Die Synthese verläuft also in diesem Falle asymmetrisch. Auf dieser Tatsache baute Fischer folgende Erwägung auf: „Denkt man sich nun die Mannononose, welche aus der Mannose durch solche einseitige dreimalige Anlagerung von Blausäure entsteht, so gespalten, daß die ursprüngliche Hexose zurückgebildet wird, so würde das zweite Produkt mit 3 Kohlenstoff auch ein optisch-aktives System sein. Das eine aktive Molekül hätte dann ein zweites geboren.“

E. Fischer hat selbst verschiedene Versuche[2]) unternommen, um den Gedanken der asymmetrischen Synthese zu verwirklichen. Zu diesem Zweck ließ er[3]) u. a. Zinkäthyl an Tetraacetylhelicin anlagern. Aus dem Additionsprodukt entsteht durch verdünnte Säuren das Tetracetylgluco-o-oxyphenyläthylcarbinol

$$(C_2H_3O)_4C_6H_7O_5.OC_6H_4.\underset{\dot{H}}{\overset{OH}{\dot{C}}}.C_2H_5,$$

aus dem sich durch Barytwasser die 4 Acetylgruppen abspalten lassen. Zersetzt man das restierende Glucosid mit verdünnter Säure, so entsteht neben Glucose o-Oxyphenyläthylkarbinol $OH.C_6H_4CHOH.C_2H_5$. Der so dargestellte Körper zeigte in Übereinstimmung mit Fischers Anschauungen optische Aktivität, die jedoch, wie sich später herausstellte, einer Verunreinigung zuzuschreiben war.

Auch die Versuche anderer Forscher, die zum Teil vor denen E. Fischers vorgenommen wurden, waren zunächst erfolglos, so die von D. R. Boyd[4]) und J. Meyer[5]), welche

---

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 27, 3230, 1894.

[2]) Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akad. 1902, 2, 597, — Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 34, 629, 1901.

[3]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 36, 2575, 1903 (Zus. mit M. Slimmer).

[4]) Dissert., Heidelberg 1896.

[5]) Jahresber. d. Schles. Ges. f. vaterl. Kultur 81, II Abt., 34, 1903.

die asymmetrische Synthese unter physikalisch asymmetrischen Bedingungen zu erzielen versuchten. Negativ verliefen ferner die Versuche von Kipping[1]), der sowohl Synthesen in optisch-aktiven Medien, als Reduktionen optisch-aktiver Verbindungen einiger Ketonsäuren ausführte. Eine in die letzte Kategorie fallende Reaktion nahmen auch Cohen und Whiteley[2]) vor, außerdem Reduktionen und Additionen mit optisch-aktiven Verbindungen ungesättigter Körper, ohne indes asymmetrische Synthese zu erzielen.

Später trat W. Marckwald[3]) mit dem Anspruch hervor, die erste asymmetrische Synthese ausgeführt zu haben. Durch Erhitzen des sauren methyläthylmalonsauren Brucins erhielt er ein baldriansaures Brucin, aus dem eine linksdrehende Valeriansäure gewonnen werden konnte.

Cohen und Patterson[4]) wandten demgegenüber jedoch ein, daß die Marckwaldsche Synthese auf der Pasteurschen Methode beruhe, zwei in der Lösung schon vorhandene enantiomorphe Ionen mit Hilfe eines aktiven Radikals zu trennen, und daß sein Verfahren demnach nicht den Anspruch auf das einer asymmetrischen Synthese erheben könne; ein Einwand, der indes von Marckwald nicht anerkannt wurde.

In der um diese Frage geführten Polemik hat dann weiter E. Fischer auseinandergesetzt, daß die von ihm mit Emulsin ausgeführte Spaltung der β-Methyl-i-Glucosids in d-Glucose, Methylalkohol und β-Methyl-l-Glucosid sowie die entsprechende Zerlegung von α-Methyl-Glucosid durch Hefenmaltase eine asymmetrische Synthese sei.

Eine Reihe erfolgreicher Versuche hat dann Mac Kenzie[5]) ausgeführt. Durch Reduktion von Benzoylameisensäure-l-Menthylester mit Al-Amalgam erhielt er ein Gemisch von d-Mandelsäure-l-menthylester mit geringem Überschuß von l-Mandelsäure-l-Menthylester, das dann allerdings bei der Verseifung infolge von Racemisation i-Mandelsäure lieferte. Ferner hydrolysierte er die aus Benzoylameisensäure-menthylester und Mg-Äthyl-

---

[1]) Proc. Chem. Soc. 16, 226. — Chem. Centralbl. 1901, 1, 364.
[2]) Proc. Chem. Soc, 16, 212. — Chem. Centralbl. 1901, 1, 216.
[3]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 37, 349 u. 1368, 1904.
[4]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 37, 1012, 1904.
[5]) Journ. Chem. Soc. 85, 1249 — Chem. Centralbl. 1904, 2, 1304.

bromid nach dem Versetzen mit Wasser entstandene Verbindung $C_2H_5.C_6H_5(OH).C.CO_2.C_{10}H_{19}$ und erhielt so linksdrehende Phenyläthylglykolsäure.

Weiterhin[1]) konnte er durch Reduktion des Brenztraubensäure-l-menthylesters linksdrehende Milchsäure darstellen, und später[2]) wandte er die Grignardsche Reaktion zu mehreren asymmetrischen Synthesen an. So erhielt er u. a. linksdrehende Atrolactinsäure aus Menthylbenzoylformiat und Mg-Methyljodid, die entsprechende d-Säure aus Brenztraubensäure-l-menthylester und Mg-Phenylbromid und rechtsdrehende Phenylisobutylglykolsäure aus l-Bornylbenzoylformiat und Mg-Isobutyljodid. Im vorigen Jahre konnte er dann noch in Gemeinschaft mit H. Wren[3]) die optischaktiven Weinsäuren durch Oxydation der d- und l-Bornyl- und Menthylfumarsäureester darstellen.

Auf dem Gebiet der N-haltigen Körper ist das Problem der asymmetrischen Synthese noch nicht gelöst. Versuche hierüber liegen von M. Scholtz[4]) und E. und O. Wedekind[5]) vor.

Ein über das Rein-Chemische hinausgehendes Interesse werden diejenigen Verfahren der asymmetrischen Synthese beanspruchen dürfen, die zur Herstellung biochemischer Substanzen führen d. h. solcher, welche die Natur im Pflanzen- und Tierreich erzeugt. Die äußerste Forderung auf diesem Gebiete wird die sein, die biochemischen Körper auf demselben Weg herzustellen, den auch die Natur einschlägt. Es ist klar, daß dafür alle diejenigen Synthesen auszuschalten sind, die sich starker Säuren, Alkalien, hoher Temperaturen und dgl. bedienen. Dagegen ist es von vornherein nicht unwahrscheinlich, daß die Natur ihre asymmetrischen Synthesen wenigstens teilweise mit Hilfe von Enzymen vornehmen wird.

---

[1]) Journ. Chem. Soc. 87, 1373. — Chem. Centralbl. 1905, 2, 1526.
[2]) Journ. Chem. Soc. 89, 365. — Chem. Centralbl. 1906, 1, 1613.
[3]) Journ. Chem. Soc. 91, 1215.
[4]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 34, 3015, 1901.
[5]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 41, 456, 1908.

Die Bildung von d-Benzaldehydcyanhydrin unter dem Einfluß von Emulsin.

In einer vorläufigen Mitteilung[1]) habe ich gezeigt, daß aus Benzaldehyd und Blausäure unter dem Einfluß von Emulsin d-Benzaldehydcyanhydrin entsteht, das dann durch Salzsäure in l-Mandelsäure übergeführt werden kann. Zur eingehenden Erforschung dieser Reaktion habe ich zunächst die Beantwortung folgender Fragen unternommen:

I. Ist die Substanz, welche die asymmetrische Synthese bewirkt, ein Enzym?
II. Beeinflussung der Reaktion durch Temperatur und Zeit.
III. Katalytische Wirkung und Endgleichgewicht.
IV. Sind der hydrolysierende und der die Synthese beeinflussende Anteil des Emulsins verschieden?
V. Beeinflussung der Reaktion durch verschiedene Mengen der Reagenzien und verschiedene Ausführung der Versuche. Mechanismus der Reaktion.
VI. Prüfung der Mandelsäure.
VII. Anwendbarkeit der Emulsinreaktion auf andere Synthesen. Daran anschließend werden noch einige Beobachtungen über asymmetrische Wirkung von Reduktasen mitgeteilt.

Allgemeines zur Ausführung der Reaktion.

Die zu den Versuchen verwendeten Emulsinpräparate waren teils käufliche Präparate (von E. Merck und Th. Schuchardt) teils solche, die ich mir nach den Vorschriften von Bull[2]) und Hérissey[3]) selbst hergestellt hatte. Das Mercksche Emulsin erwies sich als etwas schwächer als die übrigen. Die ganze Reihe der systematischen Versuche wurde mit dem Schuchardtschen Emulsin durchgeführt, und zwar, wenn nichts anderes bemerkt ist, in folgender Weise: Zum Benzaldehyd wurde die wässerige Emulsinlösung hinzugefügt, dann sofort die (gewöhnlich 5%ige) Blausäure und mit Wasser auf 100 ccm ergänzt. Nach der Einwirkung des Emulsins wurde mit Chloroform ausgeschüttelt; die Chloroformlösung wurde mit entwässertem Natriumsulfat und wenn zur Klärung nötig noch

[1]) Arch. d. Pharm. 1908, 365.
[2]) Annal. d. Chem. u. Pharm. 69, 145, 1849.
[3]) Arch. d. Pharm. 1907, 173.

mit Kieselguhr behandelt, dann abfiltriert und nach Vereinigung mit dem Wasch-Chloroform stets in die gleichen Röhren eingefüllt. Die gesamte Drehung der Chloroformlösung des d-Benzaldehydcyanhydrins, die im einzelnen Versuch beobachtet wurde, wird im folgenden mit $\alpha +$ bezeichnet, die Drehung der daraus mit Salzsäure gewonnenen Mandelsäure mit $\alpha -$. Zur Bestimmung von $\alpha -$ wurde die Chloroformlösung zunächst mit 25 g rauchender Salzsäure $^1/_2$ Stunde stehen gelassen, dann wurde das Chloroform abdestilliert, der Rückstand unter Nachwaschen mit 15 g rauchender Salzsäure in eine Schale gespült und diese auf dem Dampfbad bis zum Auftreten von Krystallen erwärmt. Nach dem Erkalten wurden die Krystalle in Wasser gelöst und das Filtrat durch Nachwaschen auf 100 ccm gebracht. Mit dieser Flüssigkeit wurde eine 2 dm-Röhre gefüllt und aus der Drehung die Gesamtdrehung der entstandenen Mandelsäure berechnet.

Da das System Benzaldehyd-Blausäure-Emulsin aus mehr als einer Phase besteht, so war es zunächst nötig, den Einfluß des Schüttelns zu prüfen:

1. 0,5 g Emulsin, 5,3 g Benzaldehyd, 1,35 g Blausäure im Schüttelapparat 24 Stunden bei 20°: $\alpha + = 2{,}4$;[1])

2. dasselbe, jedoch an Stelle des Schüttelapparates häufiges Schütteln mit der Hand: $\alpha + = 1{,}8$.

Der Einfluß des regelmäßigen Schüttelns macht sich also in einer Vermehrung der optisch aktiven Substanz geltend; es wurden deshalb alle weiteren Versuche in einem Schüttelapparat durchgeführt. Der Apparat bewegte die Flaschen durch Wasser, das durch einen Thermoregulator auf der gewünschten Temperatur gehalten wurde. Beachtenswert ist, daß Benzaldehyd mit Emulsin einen Niederschlag bildet, der jedoch nur wenig der die asymmetrische Synthese bewirkenden Substanz enthält. Denn setzt man zu dem Filtrat Benzaldehyd und Blausäure, so erhält man ein stark aktives Nitril. Es dürfte deshalb die Fällung mit Benzaldehyd zur weiteren Reinigung zu verwenden sein.

Die die Synthese beeinflussende Substanz wird bei der

---

[1]) Die Ablesungen machen auf äußerste Genauigkeit keinen Anspruch, da mir nur ein wenig empfindlicher Polarisationsapparat zur Verfügung stand.

Reaktion, wie es scheint, verbraucht oder in einen inaktiven Zustand übergeführt. Wird die nach Ausführung des Versuchs verbleibende Flüssigkeit noch einmal mit Benzaldehyd und Blausäure versetzt, so wird nur noch wenig optisch aktives Nitril gebildet, in den nachstehenden Versuchen um so weniger, je weiter vorher die Reaktion gegangen war.

3. 5,3 g Benzaldehyd, 1,35 g Blausäure, 0,5 g Emulsin 24 Stunden bei 30°: $\alpha + = 2,3$, die nach dem Ausschütteln des Nitrils verbleibende Flüssigkeit nochmals mit 5,3 g Benzaldehyd und 1,35 g Blausäure versetzt: $\alpha + = 0,2$ ($\alpha - = 1,4$).

4. Die Reagenzien wie in 3.: 1 Stunde bei 25°: $\alpha + = 1,8$, dann weiter wie in 3.: $\alpha + = 1,8$.

5. Wie 4., doch 2 Stunden: $\alpha + = 2,7$, dann weiter wie bei 3.: $\alpha + = 1$.

Dabei zerstören weder Chloroform noch Benzaldehyd noch Blausäure allein innerhalb der Versuchszeit den hier in Betracht kommenden Bestandteil des Emulsins, wenn auch eine schädliche Wirkung des Benzaldehyds sich nicht verkennen läßt. Diese Wirkung des Benzaldehyds und der Blausäure zeigen folgende Versuche:

6. 5,3 g Benzaldehyd mit 0,5 g Emulsin und 50 ccm Wasser bei 20°; nach 7 Stunden 1,35 g Blausäure; das Ganze dann 24 Stunden bei 20°: $\alpha + = 2,5$.

7. Benzaldehyd mit Emulsin wie in 6., doch bei 30°; nach 24 Stunden die Blausäure, das Ganze noch 24 Stunden bei 20°: $\alpha + = 1,9$.

8. 1,35 g Blausäure mit 0,5 g Emulsin und 50 ccm Wasser, nach 7 Stunden 5,3 g Benzaldehyd; dann weiter wie bei 6.: $\alpha + = 3,6$.

9. 0,675 g Blausäure mit 0,25 g Emulsin 8 Tage, dann 5,3 g Benzaldehyd und weiter wie bei 6.: $\alpha + = 1,4$.

Selbst längeres Zusammensein mit Blausäure schädigt demnach das Emulsin nicht in nennenswerter Weise.

Die Reaktion verläuft nicht asymmetrisch, wenn an Stelle des Emulsins andere linksdrehende Körper wie Eiweiß oder Inulin angewandt werden.

I. Der enzymatische Charakter einer Substanz gilt im allgemeinen als nachgewiesen, wenn ihre Wirksamkeit (in wässeriger Lösung) bei Temperaturen von 100° und darunter zer-

stört wird und wenn sie außerdem reaktionsbeschleunigend wirkt. Erstere Forderung wird von unserer Substanz, wie folgende Versuche zeigen, erfüllt.

10. 10 ccm einer 5%igen Emulsinlösung werden 1 Stunde auf 80° erhitzt, nach dem Erkalten mit 5,3 g Benzaldehyd und 1,35 g Blausäure 24 Stunden bei 20°: $\alpha + = 0$.

11. Emulsinlösung wie bei 10. doch nur auf 75°: $\alpha + =$ ca. 0,1 ($\alpha - = 0,8$).

Einstündiges Erhitzen auf 80° macht also die Substanz wirkungslos; sie hat demnach in dieser Beziehung die Eigenschaft eines Enzyms. Auch bei 75° wird in derselben Zeit der größte Teil des Enzyms zerstört. Längeres Erwärmen auf Temperaturen von 50 bis 60° wirkt ebenfalls bereits schädigend.

II. Eine andere, in der Regel bei Enzymen anzutreffende Eigenschaft, nämlich die, bei verhältnismäßig niederer Temperatur ein Optimum der Wirkung zu besitzen, zeigt unsere Substanz ebenfalls, wie nachfolgende Tabelle beweist, die auch über den Einfluß der Zeit unterrichtet. Die Zahlen bedeuten $\alpha +$ Werte bei Verwendung von 0,5 g Emulsin, 5,3 g Benzaldehyd und 1,35 g Blausäure.

Tabelle 1. Versuche 12 bis 25.

Temperatur	1 Stunde	3 Stunden	24 Stunden
0°	—	0,6	—
16°	—	1,95	—
20°	—	1,95	—
25°	1,8	2,8	2
30°	2,2	2,6	2,1
35°	2	1,95	—
40°	2	1,7	—

Über den Einfluß der Zeit bei der Temperatur 25° unterrichtet nachstehende Tabelle:

Tabelle 2. Versuche 26 bis 32.

Zeit in Stunden	1/2	1	2	3	6	12	24
$\alpha +$	0,6	1,8	2,8	2,8	2,7	2,4	2

Aus Tabelle 1 und 2 ist zu entnehmen, daß das Optimum der Reaktion, wenn man als solches die Temperatur betrachtet, bei der am meisten aktives Nitril erhalten wird, bei 25° bis 30° liegt, und daß der Höhepunkt der Reaktion nach 2 bis 3 Stunden erreicht wird. Sowohl erhöhte Temperatur als längere Dauer der Reaktion führen zu einer Einbuße an optisch aktiver Substanz. Es verläuft also neben und nach der Hauptreaktion mindestens eine andere Reaktion, die einen Verlust an aktivem Nitril verursacht. Deshalb ist es vorläufig nicht möglich, das Zeitgesetz für die Hauptreaktion aufzustellen. Denn es ist nicht ausgeschlossen, daß die Nebenreaktion schon frühe einsetzt und also auch schon im aufsteigenden Ast der aus Tabelle 2 konstruierbaren Kurve sich geltend macht.

Welcher Art die Nebenreaktion ist, kann ich vorläufig nicht mit Sicherheit angeben. Eine Racemisation ist, wie die Versuche ergaben, ausgeschlossen. Da die Hydrolysierungsprodukte des Benzaldehydcyanhydrins, das Amid der Mandelsäure und diese selbst, nach links drehen, so kam vor allem die Möglichkeit einer Hydrolyse in Betracht, die sowohl durch Wasser allein, als durch das Emulsin bewirkt sein konnte. Um diese Möglichkeit zu prüfen, wurde eine Anzahl von Versuchen in folgender Weise angestellt: 50 ccm einer Lösung des Benzaldehydcyanhydrins in Chloroform, wie sie bei den vorhergehenden Versuchen erhalten wurde und deren Drehung bekannt war, wurden mit 25 ccm Wasser bei einer bestimmten Temperatur (30°, 35° und 40°) zusammengeschüttelt und ebenso 50 ccm derselben Lösung mit einer Lösung von 0,5 g Emulsin in 25 ccm Wasser. Nach einiger Zeit wurde dann die Drehung wieder bestimmt. Es zeigte sich, daß sie fast immer abgenommen hatte und zwar bei den Emulsinversuchen in der Regel in höherem Grade als bei den andern. Beruhte diese Abnahme lediglich auf Hydrolyse, so war zu erwarten, daß die Mandelsäure, die durch Salzsäure aus je zwei verglichenen Lösungen (der mit und der ohne Emulsin behandelten) erhalten wurde, dieselbe Gesamtdrehung aufwies. Dies traf indessen nicht zu; die Mandelsäure, die aus den mit Emulsin behandelten Lösungen erhalten wurde, wies stets eine geringere Drehung auf, als die aus den mit Wasser behandelten dargestellte. Doch lassen die Versuche so viel erkennen, daß die beobachtete Abnahme der

optischen Aktivität zum größten Teil einer spezifischen Wirkung des Emulsins zuzuschreiben ist.

III. Die Frage, ob das Emulsin auf die Synthese Benzaldehyd-Blausäure beschleunigend wirkt, habe ich durch die in nachfolgender Tabelle zusammengefaßten Versuche zu beantworten unternommen. Es wurden wieder je zwei Versuche in gleicher Weise ausgeführt, einer mit 0,5 g Emulsin und einer ohne Emulsin. Die Mengen der übrigen Bestandteile waren jeweils gleich: 5,3 g Benzaldehyd, 1,35 g Blausäure und 76 ccm Wasser; nur im letzten Versuch sind 10,6 g Benzaldehyd zur Anwendung gekommen. Nach Ablauf der Versuchszeit wurden die Flüssigkeiten abgekühlt[1]) und dann (unter Bedeckung des Trichters mit einem Uhrglas) abfiltriert. Im Filtrat wurde die Blausäure nach der Volhardschen Methode mit Silbernitrat und Rhodanammonium bestimmt.

Tabelle 3. Versuche 33 bis 44.

Versuchsbedingungen		Mit 0,5 g Emulsin			Ohne Emulsin		
		HCN frei	HCN gebund. absolut	HCN gebund. %	HCN frei	HCN gebund. absolut	HCN gebund. %
5,3 g Benzaldehyd, 1,35 g HCN	1 Stunde bei 15°	0,7428	0,6072	44,98	1,1674	0,1826	13,52
	3 Stunden bei 25°	0,4679	0,8821	,34	1,0567	0,2933	21,73
	12 Stunden bei 30°	0,2176	1,1324	83,88	0,5212	0,8288	61,39
	24 Stunden bei 30°	0,1995	1,1505	85,22	0,5237	0,8263	61.21
	48 Stunden bei 30°	0,2217	1,1283	83,58	0,5376	0,8124	60,18
10,6 g Benzaldehyd, 1,35 g HCN	3 Stunden bei 25°	0,3118	1,0382	76,90	0,9850	0,3650	27,04

Die Tabelle zeigt, daß bei Gegenwart von Emulsin in der gleichen Zeit mehr Blausäure gebunden wird, als in den Versuchen ohne Emulsin, daß also Emulsin auf die Reaktion beschleunigend wirkt. Aus ihr scheint aber auch hervorzugehen, daß eine Beeinflussung des Endgleichgewichts statt-

[1]) Leider wurde ich zu spät darauf aufmerksam, daß die Temperatur, bis zu der abgekühlt wurde, nicht ohne Einfluß auf das Resultat ist. Das Gleichgewicht der Reaktion $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CN \rightleftarrows C_6H_5CHO + HCN$ verschiebt sich allem Anschein nach mit steigender Temperatur nach rechts, so daß bei höherer Temperatur mehr freie Blausäure gefunden wird, als bei niedriger. Kleine Differenzen in der Tabelle mögen dadurch zu erklären sein.

findet. In Betracht zu ziehen ist nur, ob nicht bei den Emulsinversuchen Fehlerquellen vorliegen, die den Vergleichsversuchen fehlen. Eine Fehlerquelle, der Silberverbrauch des Emulsins,[1]) ist in der Tabelle bereits berücksichtigt, eine andere liegt in der Zersetzung der Blausäure durch Emulsin, die bereits Tammann[2]) beobachtet hat. Sie ist aber bei 30° innerhalb der Versuchsdauer, wie ich festgestellt habe, so unbedeutend, daß sie für das endgültige Resultat, wie mir scheint, nicht von Bedeutung[3]) ist, während Tammann allerdings Verluste bis zu 50%₀ beobachtet hat.

IV. Eine Entscheidung darüber, ob das Amygdalin spaltende Enzym und das die Synthese beeinflussende identisch oder verschieden sind, habe ich zunächst dadurch herbeizuführen gesucht, daß ich Lösungen von Emulsin, die auf dessen Zersetzungstemperatur erhitzt waren, auf Benzaldehyd und Blausäure einwirken ließ. Diese Temperatur liegt nach Hérissey[4]) bei ca. 70°. Wie ich indes festgestellt habe, wirkt auch eine Emulsinlösung, die eine Stunde auf 75° erhitzt war, noch schwach auf Amygdalin, eine auf 80° erhitzte dagegen nicht mehr. Bei letzterer Temperatur wird aber auch das die Synthese beeinflussende Enzym zerstört, während eine auf 75° erhitzte Lösung gleichfalls nur mehr schwach wirkt. Durch längeres Erhitzen seiner wässerigen Lösung bei niederen Temperaturen, so bei 40° und darüber kann indes das hydrolysierende Enzym zerstört werden, während das die Synthese beeinflussende wenigstens teilweise erhalten bleibt. Die Zeitdauer, die zur Zersetzung des hydrolysierenden Anteils nötig ist, scheint von der Menge, vielleicht auch von der Konzentration u. a. Umständen abzuhängen. Eine 2%ige Emulsinlösung mußte 14 Tage auf 40° erhitzt werden, bis sie nicht mehr auf

---

[1]) 0,5 g Emulsin verbrauchen 7,4 ccm n/10-$AgNO_3$, bei Gegenwart von Benzaldehyd 1,5 ccm; letztere Zahl ist benutzt worden, doch würde auch die erstere nichts wesentliches an den Ergebnissen ändern.

[2]) Zeitschr. f. physikal. Chem. 3, 27, 1889.

[3]) Dieselbe Blausäuremenge, die nach 24stündiger Erwärmung auf 30° 380 ccm n/10-$AgNO_3$ verbraucht, zeigt bei Gegenwart von 0,5 g Emulsin unter denselben Versuchsbedingungen (nach Abzug des vom Emulsin Gebunden) einen Verbrauch von 372,6 ccm.

[4]) Nach C. Oppenheimer, Die Fermente u. ihre Wirkungen. Leipzig 1900, 220.

Amygdalin reagierte; bei 45° waren 8 Tage zur Erreichung desselben Zieles nötig. 0,25 g eines solchen nicht mehr auf Amygdalin reagierenden Emulsins gaben mit 5,3 g Benzaldehyd und 1,35 g HCN noch $\alpha + =$ 0,7 (Vers. 45).

Aus diesen Versuchen folgt, daß der die Synthese beeinflussende Anteil des Emulsins nicht identisch ist mit dem hydrolysierenden. Im Anschluß an ihre Wirkungen sei der erstere als *σύν*-Emulsin, der zweite als *διά*-Emulsin bezeichnet. Oder noch kürzer, der erstere als s-, der letztere als d-Emulsin.

V. Den Einfluß, welchen verschiedene Mengen der Reagenzien - Benzaldehyd, Blausäure, Emulsin - auf die Ausbeute an optisch-aktiver Substanz äußern, zeigen nachfolgende Versuche, die in dreistündiger Dauer bei 25° und im übrigen in derselben Weise wie die vorhergehenden ausgeführt wurden.

α) Einfluß verschiedener Mengen von Emulsin bei Verwendung von 5,3 g Benzaldehyd und 1,35 g Blausäure:

46.	0,25 g	Emulsin	$\alpha + =$ 1,2
47.	0,5 g	„	$\alpha + =$ 2,6
48.	1,0 g	„	$\alpha + =$ 3,3
49.	2,0 g	„	$\alpha + =$ 4,2

Mit der Emulsinmenge steigt also innerhalb des untersuchten Gebiets die Ausbeute an aktiver Substanz, ob quantitativ in Übereinstimmung mit dem Massenwirkungsgesetz, soll später mit anderer Versuchsanordnung und genaueren Messungen ermittelt werden.

β) Ein Überschuß an Benzaldehyd über die molekulare Menge erhöht, wie nach dem Massenwirkungsgesetz zu erwarten war, die Ausbeute an optisch-aktiver Substanz. Während 5,3 g Benzaldehyd mit 1,35 g Blausäure und 0,5 g Emulsin in 3 Stunden bei 25° ein $\alpha +$ von 2,7 ergaben, erreichen 10,6 g Benzaldehyd unter denselben Bedingungen $\alpha + =$ 4,2 (Vers. 50).

γ) Ein Überschuß von Blausäure beeinflußt das Ergebnis kaum, während eine Verringerung der Blausäure ein Mehr an optischer Aktivität zur Folge hat.

51. 2,7 g Blausäure, 5,3 g Benzaldehyd, 0,5 g Emulsin 3 Std. bei 25°: $\alpha + =$ 2,6.

52. Dasselbe aber 0,675 g Blausäure: $\alpha = +$ 3,4.

Die Ausbeute an optisch-aktiver Substanz hängt weiterhin

auch von der Art und Weise ab, in der man die Versuche ausführt. Dafür einige Beispiele.

Läßt man Benzaldehyd und Blausäure sich erst vereinigen und setzt dann erst Emulsin dazu, so erhält man nur wenig optisch-aktive Substanz.

53. 5,3 g Benzaldehyd, 1,35 g Blausäure und 50 ccm Wasser werden 24 Stunden bei 30° zusammengeschüttelt; dann wird eine Lösung von 0,5 g Emulsin in 50 ccm Wasser hinzugesetzt und noch 3 Stunden bei 25° geschüttelt: $\alpha + = 1,3$.[1])

54. Schüttelt man 0,5 g Emulsin mit 5,3 g Benzaldehyd und 50 ccm Wasser zusammen und setzt dann tropfenweise 1,35 g Blausäure hinzu und schüttelt zuletzt $^1/_2$ Stunde bei 16°: $\alpha + = 2,1$.

55. Gibt man unter sonst gleichen Bedingungen umgekehrt 1,35 g Blausäure zur Lösung von 0,5 g Emulsin und dann tropfenweise 5,3 g Benzaldehyd; dann $\alpha + = 3,6$.

56. Wie 55, aber 10,6 g Benzaldehyd: $\alpha + = 4,3$.

57. Läßt man einerseits 0,5 g Emulsin in 50 g Wasser gelöst mit 1,35 g Blausäure, andrerseits mit 10,6 g Benzaldehyd (letztere Lösung unter häufigem Schütteln) zusammen, vereinigt nach 24 Stunden und schüttelt dann noch 1 Stunde bei 16°: $\alpha + = 1,9$.

58. Schüttelt man 10,6 g Benzaldehyd mit einer Lösung von 1 g Emulsin in 50 ccm Wasser zusammen, und gibt kurze Zeit danach 1,35 g Blausäure hinzu und schüttelt noch 1 Stunde: $\alpha + = 3,4$.

59. Die Emulsion von 10,6 g Benzaldehyd mit einer Lösung von 0,5 g Emulsin wird langsam unter ständigem Schütteln in eine Lösung von 0,5 g Emulsin und 1,35 g Blausäure getröpfelt, dann noch zweistündiges Schütteln: $\alpha + = 4,2$.

60. 10,6 g Benzaldehyd werden langsam nnter ständigem Schütteln zu einer Lösung von 1 g Emulsin und 1,35 g Blausäure getröpfelt, dann noch 2stündiges Schütteln bei 16°: $\alpha + = 4,4$.

Nach obigen Versuchen erhält man die relativ stärkste

---

[1]) Da nach Tabelle 3 die Reaktion zwischen Benzaldehyd und Blausäure nach 24stündigem Schütteln bei 30° ihr Gleichgewicht erreicht hat, so läßt vielleicht auch Versuch 53 darauf schließen, daß das Gleichgewicht der Reaktion durch Emulsin nach der Nitrilseite verschoben wird.

Drehung dann, wenn man Benzaldehyd in größerer Menge als der äquimolekularen zu einer Lösung langsam hinzutreten läßt, die viel Emulsin und eine unteräquimolekulare Menge von Blausäure enthält.

Dieses Ergebnis gestattet auch, wie ich glaube, einen Einblick in den Mechanismus der Reaktion.

Man wird sich vorstellen müssen, daß die Blausäure eine lockere (vielleicht leicht hydrolysierbare) Verbindung mit dem jedenfalls optisch-aktiven s-Emulsin eingeht. An den HCN-Rest dieser Verbindung lagert sich dann der Benzaldehyd unter Bildung eines asymmetrischen C-Atoms an. Dadurch, daß die Cyanhydrinsynthese an einem optisch-aktiven Komplex erfolgt, verläuft sie einseitig. Die dadurch dem Benzaldehydcyanhydrin aufgezwungene Konfiguration bleibt auch nach dessen Lostrennung vom optisch-aktiven Komplex erhalten. Die asymmetrische Synthese würde also in diesem Falle genau nach dem von E. Fischer aufgestellten Schema erfolgen.

VI. Wäre die spezifische Drehung des Benzaldehydcyanhydrins mit Sicherheit bekannt, so wäre es auf Grund der seither wiedergegebenen Versuche unter Benutzung der Ergebnisse von Tabelle 3 möglich, zu berechnen, ob das unter der Einwirkung von Emulsin entstandene d-Benzaldehydcyanhydrin frei von seinem Spiegelbild, d. h. polarimetrisch rein ist. Da aber über dessen spezifische Drehung genaue Angaben nicht vorliegen, so verfolgte ich einen andern Weg, indem ich das Nitril mit rauchender Salzsäure verseifte. Trat dabei keine teilweise Inaktivierung ein, so mußte auch die so entstandene Mandelsäure polarimetrisch rein sein.

61. 5 g Emulsin wurden mit 20 ccm Wasser angerieben, dann 0,675 g Blausäure hinzugesetzt und nach einer Stunde 20 g Benzaldehyd unter ständigem Schütteln dazu getröpfelt, was $1^1/_2$ Stunden in Anspruch nahm. Dann wurde die Flüssigkeit noch im Schüttelapparat bei ca. 20° 1 Stunde bewegt. Das in üblicher Weise isolierte Nitril wurde verseift, die wässrige Lösung der Mandelsäure ausgeäthert und der nach dem Verdampfen des Äthers bleibende Rückstand zweimal aus Benzol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt der so erhaltenen Säure lag (im Thieleschen Apparat festgestellt) bei 133 bis 134°, also

etwas höher als der von Lewkowitsch[1]) beobachtete von 132,8°.

Die Drehung einer 2,406°/₀igen Lösung im 2 dm-Rohr war: — 7,4°. Daraus berechnet sich [α] D = — 153,78, während sie nach der Literatur[2]) — 153,06 beträgt. Auf sehr große Genauigkeit will indes meine Zahl aus dem anfangs erwähnten Grunde keinen Anspruch machen. Doch zeigen Schmelzpunkt und spezifische Drehung, daß die erhaltene Mandelsäure polarimetrisch rein[3]) war. Daraus folgt, daß das Benzaldehydcyanhydrin des Versuchs 61 frei von l-Nitril war.

VII. Über die Anwendbarkeit der Emulsinreaktion auf andere Synthesen habe ich bis jetzt nur wenige Versuche gemacht. Aktive Nitrile erhielt ich noch aus Anisaldehyd und Zimtaldehyd.

Asymmetrische Synthese unter dem Einfluß von Reduktasen.

Außer mit Emulsin habe ich bis jetzt nur Versuche mit Reduktasen gemacht, indem ich Hefe und Milch unter Aufrechterhaltung schwach alkalischer Reaktion auf Benzoylameisensäure einwirken ließ. Nach 8 Tagen wurde angesäuert, ausgeäthert, und die wässerige Lösung des Ätherlöslichen auf ihre Drehung geprüft. In beiden Fällen wurden Flüssigkeiten erhalten, die schwach nach links drehten, während die ohne Zusatz von Benzoylameisensäure angestellten Kontrollversuche inaktive Flüssigkeiten ergaben. Die Benzoylameisensäure wird also, wie es scheint, sowohl durch die Reduktase der Hefe, als die der Milch in l-Mandelsäure übergeführt.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Die im vorhergehenden beschriebenen Wirkungen von Enzymen, besonders die genauer studierte des Emulsins dürfte in mehr als einer Beziehung von Interesse sein. Die asymmetrische

---

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **16**, 1566, 1883.

[2]) H. Landolt, Das optische Drehungsvermögen organischer Substanzen, 2. Aufl., S. 473.

[3]) Die chemische Reinheit habe ich mit einer von einer andern Darstellung herrührenden, etwas schwächer drehenden Säure auch durch Elementaranalyse festgestellt: 0,2076 Substanz ergaben 0,1064 H_2O und 0,4819 CO_2 = 5,55 H und 63,29 C,

Ber.: 5,26 H und 63,16 C.

Beeinflussung von Synthesen durch Enzyme stellt eine Enzymwirkung dar, wie sie bisher noch nicht beobachtet wurde. Die bisher herrschende Definition der Enzyme als Katalysatoren erweist sich damit vielleicht als zu eng,[1]) obgleich auch bei der Synthese des Benzaldehydcyanhydrins eine Beschleunigung der Reaktion durch das Enzym erfolgt. Die Hauptwirkung ist indes eine andere. Man könnte sie als „dirigierende", die Enzyme mit solcher Wirkung als „Asymmetrasen" bezeichnen.

Die Emulsinmethode gestattet es, auf verhältnismäßig einfache Weise Benzaldehydcyanhydrin und Mandelsäure in polarimetrischer Reinheit zu gewinnen. Falls die Methode sich als ausdehnungsfähig erweist, dürfte sie für die reine Chemie von Bedeutung sein.

Für die Biochemie ist die geschilderte asymmetrische Beeinflussung von Synthesen durch Enzyme von größerer Bedeutung. Denn sie zeigt uns, wenn nicht den Weg, so doch einen der Wege, auf denen die Pflanze ihre optisch-aktiven Körper darstellt. Die Bedingungen zu derartigen asymmetrischen Synthesen sind in pflanzlichen Zellen leicht zu verwirklichen, was für die bisher ausgeführten Verfahren der asymmetrischen Synthese ausgeschlossen ist. Und im Gegensatz zu diesen führt die enzymatische Methode auf einfachstem Wege unmittelbar zu polarimetrisch reinen Körpern.

---

[1]) Vielleicht läßt sich die Reaktion auch so erklären, daß man die Gegenwart zweier Katalysatoren annimmt, eines, der die Bildung des d-Nitrils beschleunigt und eines zweiten, der verzögernd auf die Bildung des l-Nitrils wirkt. Letztere Reaktion wäre dann möglicherweise identisch mit der unter II. mitgeteilten Nebenreaktion.

Nachschrift bei der Korrektur.

Wie ich aus einer Arbeit von W. Marckwald u. R. Meth (Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 38, 801, 1905) ersehe, ist schon eine höhere spezifische Drehung der Mandelsäure beobachtet worden, als oben angegeben, nämlich — 156. An den obigen Ausführungen wird dadurch prinzipiell nichts geändert.

Die Permeabilität der Leberzellen für Zucker.

Von

P. C. Romkes.

(Aus dem Physiologischen Institut zu Groningen.)

(Eingegangen am 6. Oktober 1908.)

Einen wichtigen Bestandteil der Leber bildet das Glykogen, ein in Zusammensetzung den Dextrinen oder Amylumsorten aufs engste verwandtes Kohlehydrat. Die Quantität des in der Leber befindlichen Glykogens hängt in hohem Maße von der Ernährung ab. Im Hungerzustande nimmt es ab und verschwindet schließlich, indem es nach Nahrungszufuhr wieder zunimmt, namentlich, wenn dieselbe reich an Kohlehydraten ist.

Nach Külz ist die Leber 14 bis 16 Stunden nach der Nahrungsaufnahme am reichsten an Glykogen und enthält dann ungefähr 12 bis 16 %. Gewöhnlich ist die Quantität kleiner, d. h. 2 bis 4 %. Indessen ist die Leber nicht die einzige Stelle in unserem Körper, wo sich Glykogen vorfindet. Dasselbe findet man auch in unsern Muskeln, in den Lymphzellen und im Blute, jedoch in den letzten zwei Geweben in geringer Quantität. Bekanntlich verschwindet das Glykogen aus unseren Organen während der Muskelarbeit, so daß wir es folglich durch kräftige Muskelbewegung auf ein Minimum reduzieren können. Hierbei jedoch nimmt das Muskelglykogen nicht so stark wie das Leberglykogen ab. Es ist aber deutlich, daß das Glykogen eine Verbindung ist, in der Kohlehydrate als Rerservematerial für unsere Muskelarbeit aufbewahrt werden. Auf die Frage, in welcher Form das Glykogen verwendet wird, müssen wir jedoch die Antwort schuldig bleiben.

Diesbezüglich herrscht eine große Meinungsverschiedenheit. Bemerkenswert ist eine Tatsache, auf die Claude Bernard

hinwies. Letzterer fand daß in einer toten Leber sich das Glykogen allmählich wieder in Zucker umwandelt. Den Grund hierfür meint Claude Bernard und mit ihm Arthus[1]) und Huber[1]) und später auch Pavy[2]) in einem diastatischen Fermente suchen zu müssen, das nach seiner Behauptung sich in der Leber vorfinden soll und — wenn wir Borchardt[3]) glauben können — mit einem diastatischen Fermente im Blute identisch sein soll.

Diese Zuckerbildung in der Leber nach dem Tode veranlaßte Claude Bernard zu der Vermutung, daß diese Umwandlung von Glykogen in der Leber auch im Leben stattfinde, und diese Annahme gewann an Wahrscheinlichkeit, als er zeigen konnte, daß im Leben das Blut der Vena hepatica einen größeren Gehalt an Zucker enthält als das der Vena portae. Ob seine quantitative Zuckerbestimmungen genau waren, bleibt freilich eine offene Frage.

Aus seinen Untersuchungen ging jedoch bestimmt hervor, daß das der Leber entströmende Blut wiederum Zucker enthält. Die Lehre einer physiologischen Zuckerbildung in der Leber hat einen kräftigen Verteidiger in Seegen gefunden. Seegen[4]) behauptet auf Grund zahlreicher Untersuchungen, die Leber enthalte immer eine bedeutende Quantität Zucker. Er zeigte, daß der Zuckergehalt des Leberaderblutes schnell bis auf ein Drittel der vorherigen Quantität herabsinkt, wenn die Leber der Zirkulation durch Abbindung der Gefäße entzogen wird.

Die bisherigen Experimente weisen darauf hin, daß das Glykogen im Leben sich wieder in Zucker umwandelt, und daß diese Funktion nach dem Tode noch kräftiger eintritt.

Deshalb frage ich mich, ob wir in diesem eigentümlichen Prozesse der Zuckerbildung und in dieser sonderbaren Rolle, welche das Glykogen spielt, nicht eine umkehrbare Reaktion sehen sollen und vielleicht — der Beweis fehlt mir jedoch noch gänzlich — eine Gleichgewichtsreaktion der Formel

$$C_6H_{10}O_5 + H_2O \leftrightarrows C_6H_{12}O_6.$$

---

[1]) Archiv f. Physiol. 4, 659.

[2]) Journal of Physiol. 22.

[3]) Pflügers Archiv 109.

[4]) Centralbl. f. Physiol. 10, 497 u. 822.

Der in die Leber eintretende Zucker verwandelt sich unter Abgabe von H_2O in Glykogen, welches durch Wasseraufnahme sich wieder in Zucker verwandeln kann. Welchem Fermente oder welchen Fermenten diese Reaktion zuzuschreiben ist, läßt sich nicht so leicht entscheiden. Um zu einer Entscheidung in dieser Hinsicht und einem klaren Verständnisse der Glykogen-Frage zu gelangen, ist an erster Stelle zu beweisen, daß die Zuckermoleküle überhaupt in die Leberzelle eindringt.

In zahlreichen Schriften wird dieses wohl als wahrscheinlich angenommen, jedoch der Beweis für diese Voraussetzung ist niemals geliefert worden.

Daß wir das Eindringen des Zuckers in die Leberzelle nicht als etwas „Selbstverständliches" zu betrachten haben, beweisen die Overtonschen Versuche.

Bei seinen Untersuchungen führte Overton[1]) bezüglich der Permeabilität der Muskelfasern aus, daß es bestimmt unmöglich ist, Zucker aus wässeriger Lösung in Muskelfasern eindringen zu lassen. Legt man die frisch ausgeschnittenen Muskeln eines Frosches in Zuckerlösungen von $6^0/_0$ und darüber, so absorbieren dieselben keinen Zucker. Das Perimysium internum und externum, sowie auch das Sarcolemma halten die Glucosemoleküle zurück.

Die Frage, ob Leberzellen Zucker aus wässeriger Auflösung absorbieren oder nicht, d. h. ob die Leberzellmembran entweder ja oder nicht für Zuckermoleküle permeabel sei, habe ich folgenderweise zu lösen versucht.

1. Durch volumetrische Bestimmungen von Leberzellen in Zuckerlösungen verschiedener Konzentration.

2. Durch Messungen von Leberzellen in Zuckerlösungen verschiedener Konzentration.

3. Durch quantitative Zuckerbestimmungen in Zuckerlösungen verschiedener Konzentration, in welche Leberzellen gebracht werden.

4. Durch Bestimmung der spezifischen Auflösungs-Koeffizienten von Zucker in Wasser und im Protoplasma von Leberzellen.

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. 27.

1. Volumetrische Bestimmungen von Leberzellen in Zuckerlösungen verschiedener Konzentration.

Hierbei ging ich von den von Hamburger[1]), Hedin[2]), Gryns[3]) u. a. gemachten Wahrnehmungen aus, daß Blutzellen ihr Volum verändern je nach der Stärke der Konzentration einer Salzlösung (z. B. KNO_3 oder NaCl-Lösung), in der sie suspendiert werden.

Wenn das Wasseranziehungsvermögen oder der osmotische Druck einer Salzlösung kleiner ist als der osmotische Druck innerhalb der in dieser Lösung suspendierten Blutzellen, so schwellen diese Blutzellen. Indem Wasser aus der umgebenden Flüssigkeit in die Blutzelle aufgenommen wird, sucht der intercellulare osmotische Druck sich zu senken, bis er dem Druck der Umgebung gleich ist. Ist jedoch umgekehrt der osmotische Druck der umgebenden Salzlösung größer als derjenige der aufgelösten Bestandteile im protoplasmatischen Netze der Blutzelle, so wird diese letztere die osmotische Spannung durch Abgabe von Wasser auszugleichen suchen: die Blutzelle zieht sich zusammen. Sollte der Unterschied zwischen den osmotischen Spannungen außerhalb und innerhalb der Blutzellen gewisse Grenzen nicht überschreiten, d. h. sollte sich in den Molekularkonzentrationen der Lösungen keine große Verschiedenheit zeigen, indem sie oscillieren, um die Konzentration, welche man als isotonisch mit dem Blutserum betrachtet, so widerstehen die Blutzellen den Oscillationen ihres Volumens, ohne daß sie zerstört werden.

Die Untersuchungen von Hamburger erwiesen, daß Blutzellen, suspendiert in einer von 0,6% bis 1,2% schwankenden NaCl-Lösung, den von de Vries an Pflanzenzellen demonstrierten Volumenveränderungen unterworfen sind, so daß die Blutzellen als semi-permeabel zu betrachten sind, d. h. permeabel für Wasser und impermeabel für die in Wasser befindlichen NaCl-Moleküle. Ganz anders verhält sich die Zellmembran den in besagter Konzentration der NaCl-Lösung befindlichen Na'-Ionen gegenüber. Köppe wies schon auf die Tatsache hin,

[1]) Arch. f. Ant. u. Physiol. 87, 31.

[2]) Siehe Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre.

[3]) Zittings-Verslagen der Konink. Acad. v. W. Februari 94.

daß Blutkörperchen für Salze als solche nicht permeabel, für deren Ionen jedoch permeabel sind. In verschiedenen Weisen gelangt Hamburger zu dem Endresultate, daß die elektronegativen Ionen der K- und Na-Salze ganz bestimmt in die Blutzelle eindringen und gegen die in der Blutzelle befindlichen CO_3''-Ionen[1]) ausgewechselt werden. Dieser Austausch ist jedoch gering. Dasselbe demonstrierte Hamburger für weiße Blutzellen und Lymphzellen. Auch diese Zellen sind typischen Volumveränderungen unterworfen, wenn sie in hypisotonischen und hyperisotonischen Salzlösungen suspendiert werden.

Aus Versuchen von Jacques Loeb und Overton darf man schließen, daß zahlreiche andere Gewebe dasselbe Phänomen zeigen.

Wenn wir nun gleiche Quantitäten defibrinierter Blutzellen in eine Reihe von Chlornatriumlösungen verschiedener Konzentration suspendieren, so sehen wir in diesem Falle die Blutzellen denselben Volumveränderungen unterworfen, wie wenn sie in Auflösung eines anderen Salzes (z. B. KNO_3) suspendiert wären, unter der Bedingung, daß diese Auflösungen mit den ersten nach der Reihe isotonisch sind.

Da NaCl und KNO_3 Salze sind, welche zu der nämlichen chemischen Gruppe gehören, so müssen die Konzentrationen ihrer Auflösung, um isotonisch zu sein, sich verhalten wie ihre Molekulargewichte.

Auflösungen von Stoffen, welche nicht zu der nämlichen chemischen Gruppe gehören, wie z. B. NaCl und Glucose sind nach Hugo de Vries erst dann isotonisch, wenn man bei dem Molekulargewichte noch einen Faktor in Betracht zieht, nämlich den isotonischen Koeffizienten.

Da der isotonische Koeffizient von Glucose 2, von Chlornatrium 3 ist, so muß eine Auflösung von $0 \cdot 9\%$ NaCl isotonisch sein mit einer Glucoselösung von

$$\frac{0,9}{2 \times 58,5} \times 3 \times 180 = 4,1\,\%$$

(Molekulargewicht von NaCl = 58,5, Molekulargewicht von Glucose = 180).

---

[1]) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre **1**, 234 bis 261.

Nach den isotonischen Koeffizienten berechnet, muß also eine

0,4 % NaCl Lösung isotonisch sein mit einer 1,84 % Glucoselösung
0,5 „ „ „ „ „ „ „ 2,3 „ „
0,6 „ „ „ „ „ „ „ 2,76 „ „
0,64 „ „ „ „ „ „ „ 2,953 „ „
0,7 „ „ „ „ „ „ „ 3,23 „ „
0,8 „ „ „ „ „ „ „ 3,69 „ „
0,9 „ „ „ „ „ „ „ 4,15 „ „
1 „ „ „ „ „ „ „ 4,61 „ „

Kommen wir jetzt auf den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen zurück.

Wenn wir nun zu entscheiden wünschen, ob Leberzellen für Glucose permeabel sind, so ist die Richtung unseres Versuches klar.

Wenn gleiche Quantitäten wässeriger NaCl-lösung von 0,4% bis 1% dieselben Veränderungen im Volumen einer konstanten Quantität Leberzellen veranlassen wie ihre korrespondierenden isosmotischen Glucoselösungen, so dürfen wir als wahrscheinlich annehmen, daß das Glucose ebensowenig wie das NaCl in die Leberzelle eindringt und folglich die Leberzelle für Glucosemoleküle impermeabel ist. Sind die Leberzellen in den Glucoselösungen in geringerem Maße oder gar keinen Volumveränderungen unterworfen, so ist es wahrscheinlich, daß das Glucose in die Leberzellen eindringt. Zur Volumbestimmung einer Quantität Leberzellen bediente ich mich genau kalibrierter Capillarröhrchen, welche unten geschlossen sind, der sog. Hämatokritrährchen.[1])

Die hierin in Suspension eingebrachten Leberzellen habe ich solange zentrifugiert, bis das in das Capillarröhrchen geschwungene Zellvolumen während einer Minute des Zentrifugierens konstant bleibt.

Die Übersicht der ersten Versuche mit Leberzellen von Fröschen und Rindern lasse ich unten tabellarisch folgen. Die Leberzellen wurden aus den frischen Lebern von Fröschen und Rindern durch vorsichtiges Abkratzen entfernt und einige Male in einer physiologischen Salzlösung (0,64% NaCl für Frosch-

[1]) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre 1, 379.

zellen, 0,9 % für Rinderzellen) ausgewaschen, um das anklebende, zuckerhaltende Blutserum zu entfernen.

Darauf habe ich die Suspension bis auf ein kleines Volumen zentrifugiert und durch Nesseltuch filtriert, bis ich eine homogene Suspension von Leberzellen zum Gebrauche fertig hatte.

Serie Ia.

Versuch mit präparierten Froschzellen.

Nummer des Capillarröhrchens	Konzentration der NaCl Lösung %	Quantität der NaCl Lösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Konstantes Volumen der Leberzellen
A	0,3	2	0,08			4,5
B	0,4	2	0,08			4
C	0,5	2	0,08			3
D	0,6	2	0,08			3
E	**0,64**	2	0,08	½ Stunde	1½ Stunde	3
F	0,7	2	0,08			2,5
G	0,8	2	0,08			2,5
H	0,9	2	0,08			2
I	1	2	0,08			2

Serie Ib.

In die Capillarröhrchen A'—I' schüttete ich dieselben Quantitäten Leberzellen, nur wurde die NaCl Lösung von der isotonischen Glucoselösung ersetzt.

Nummer des Capillarröhrchens	Konzentration der Glucoselösung %	Quantität der Glucoselösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Konstantes Volumen der Leberzellen
A	1,38	2	0,08			4 +
B	1,84	2	0,08			6
C	2,3	2	0,08			4
D	2,76	2	0.08			4,5
E	**2,953**	2	0,08	½ Stunde	1½ Stunde	3,5
F	3,23	2	0,08			4 +
G	3,69	2	0,08			4
H	4,15	2	0,08			4 +
I	4,61	2	0,08			4

Serie 2a.
Versuch mit Rinderleberzellen.

Nummer des Capillar-röhrchens	Konzentration der NaCl Lösung %	Quantität der NaCl Lösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Volumen der Leberzellen
A′	0.6	2	0,08	1 Stunde	3 Stunden	7,5
B′	0,7	2	0,08			7,5
C′	0,8	2	0,08			8
D′	0,9	2	0,08			6
E′	1	2	0,08			6
F′	1,1	2	0,08			5 +

Serie 2b.

Nummer des Capillar-röhrchens	Konzentration der Glucoselösung %	Quantität der Glucoselösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Volumen der Leberzellen
A	2,76	2	0,08	1 Stunde	3 Stunden	6 +
B	3,23	2	0,08			7
C	3,69	2	0,08			5
D	4,15	2	0,08			5 +
E	4,61	2	0,08			6
F	5,07	2	0,08			5

Schlußfolgerung.

Nach meiner Meinung geht aus Serie I überzeugend hervor, daß das Volumen sämtlicher Froschleberzellen am größten in der hypisotonischen 0,3 %igen NaCl-Lösung ist, und daß sich dieses Volumen verringert, je nachdem die Konzentration der NaCl-Lösung die Grenze der Isotonie mit dem Froschblutserum überschreitet und in eine hyperisotonische Küchensalzauflösung übergeht.

Weniger deutlich sehen wir das Volumen sämtlicher Froschleberzellen abnehmen in Serie Ib, wo die NaCl-Lösung durch die mit ihr isotonische Glucoselösung ersetzt wurde, obgleich das Volumen nicht konstant ist.

Wenn wir jedoch bedenken, daß sich in der Leberzellensuspension noch zahlreiche Blutzellen vorfinden, welche für NaCl und Glucose impermeabel sind, so können wir in diesem Umstande in Serie Ia sowie in Ib die Ursache der gleichmäßigen Verringerung des Zellvolumens sehen, je nachdem die Konzentration der Flüssigkeit sich steigert. Von großer Bedeutung erachte man jedoch die Einmischung der Blutzellen nicht, weil beim Auswaschen der Leberzellen in der physiologischen Salzauflösung die Leberzellen als die spezifisch schwereren am ersten sinken und die Blutzellen meistens in der Auswaschungsflüssigkeit zurückbleiben.

Bei meinem weitern Versuche verfuhr ich in etwas verschiedener Weise. Da eine Berechnung isotonischer Konzentrationen von Auflösungen mittels isotonischer Koeffizienten (de Vries) immer als eine globale und ungenaue anzusehen ist, so glaubte ich, in genauer Weise zu experimentieren, indem ich die mit den verschiedenen NaCl-Lösungen isotonischen Glucoselösungen mittels der Kryoskopie berechnete. Zu diesem Zwecke ordnete ich aus den erhaltenen Gefrierpunktsenkungen sehr verdünnter NaCl-Lösungen in graphischer Weise die kryoskopische Kurve an.[1]) In gleicher Weise erhielt ich die kryoskopische Kurve von Glucoselösungen geringer Konzentration, welche Kurve hier nahezu eine gerade Linie bildet, weil Glucose ein Nichtelektrolyt ist und die Senkung des Gefrierpunktes der Konzentration der Glucoselösung nahezu verhältnismäßig gleich ist. Indem ich jetzt die Gefrierpunktsenkung einer 0,6%igen NaCl-Lösung z. B. auf der kryoskopischen Kurve der Glucoselösung ausmaß, konnte ich durch Interpolation die Konzentration der mit dieser 0,6%igen NaCl-Lösung isotonischen Glucoselösung leicht ausmessen. In dieser Weise lassen sich die Konzentrationen der mit den NaCl-Lösungen isotonischen Glucoselösungen leicht ermitteln. So fand ich, daß

eine 0,5%ige NaCl-Lös. isotonisch ist m. einer 2,6%igen Glucoselös.
„ 0,6 „ „ „ „ „ „ 3,22 „ „
„ 0,64 „ „ „ „ „ „ 3,5 „ „

[1]) Sämtliche Gefrierpunkterniedrigungen für Chlornatrium- und Glucoselösungen geringer Konzentration findet man tabellarisch geordnet in den Physikalisch-Chemischen Tabellen von Landolt und Börnstein 1905 sowie auch in Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften.

eine 0,7 %ige NaCl-Lös. isotonisch ist m. einer 3,9 %igen Glucoselös.
„ 0,8 „ „ „ „ „ „ 4,5 „ „
„ 0,9 „ „ „ „ „ „ 5,03 „ „
„ 1 „ „ „ „ „ „ 5,66 „ „
„ 1,1 „ „ „ „ „ „ 6,13 „ „
„ 1,2 „ „ „ „ „ „ 6,65 „ „
„ 1,3 „ „ „ „ „ „ 7,23 „ „

Mit diesen genauer bestimmten Konzentrationen der Glucoselösungen wiederholte ich meine Versuche. Zu diesem Zwecke wurden die Rinderleberzellen ausgewaschen und in 0,9 %ige NaCl-Lösung suspendiert, bei Zimmertemperatur mit den verschiedenen Flüssigkeiten in Kontakt gebracht und darauf mit der elektrischen Zentrifuge zu konstantem Volumen zentrifugiert.

Serie 1a.

Nummer des Capillar-röhrchens	Konzentration der NaCl-Lösung %	Quantität der NaCl-Lösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Verweilens bei Zimmertemperatur	Zeitraum des Zentrifugierens	Volumen der Leberzellen
A	0,5	2	0,08	1 Stunde	2 Stunden	10
B	0,6	2	0,08			10
C	0,7	2	0,08			9+
D	0,8	2	0,08			9+
E	0,9	2	0,08			9
F	1	2	0,08			8
G	1,1	2	0,08			9
H	1,2	2	0,08			10

Serie 1b.

Nummer des Capillar-röhrchens	Konzentration der Glucose-lösung %	Quantität der Glucose-lösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Volumen der Leberzellen
A′	2,6	2	0,08	1 Stunde	2 Stunden	9
B′	3,22	2	0,08			9
C′	3,9	2	0,08			8,5
D′	4,5	2	0,08			10
E′	5,03	2	0,08			9
F′	5,66	2	0,08			9
G′	6,13	2	0,08			7
H′	6,65	2	0,08			9

Serie 2a.

Versuch mit Rinderleberzellen.

Nummer des Capillar-röhrchens	Konzentration der NaCl-Lösung %	Quantität der NaCl-Lösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Volumen der Leberzellen
A	0,5	2	0,08	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	12
B	0,6	2	0,08			12
C	0,7	2	0,08			11,5
D	0,8	2	0,08			11
E	0,9	2	0,08			11
F	1	2	0,08			11
G	1,1	2	0,08			9 +
H	1,2	2	0,08			10

Serie 2b.

Nummer des Capillar-röhrchens	Konzentration der Glucoselösung %	Quantität der Glucoselösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Volumen der Leberzellen
A′	2,6	2	0,08	$1^1/_2$ Std.	2 Std.	11
B′	3,22	2	0,08			11 +
C′	3,9	2	0,08			10
D′	4,5	2	0,08			11
E′	5,03	2	0,08			10
F′	5,66	2	0,08			9 +
G′	6,13	2	0,08			9
H′	6,65	2	0,08			10

Serie 3a. Versuch mit Rinderleberzellen; die Leberzellensuspension ist viel dichter als bei den frühern Versuchen.

Nummer des Capillarröhrchens	Konzentration der NaCl-Lösung %	Quantität der NaCl-Lösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Volumen der Leberzellen
A	0,6	2	0,08	$1^1/_4$ Std.	$^3/_4$ Std.	99
B	0,7	2	0,08			100
C	0,8	2	0,08			84
D	0,9	2	0,08			84
E	1	2	0,08			79
F	1,1	2	0,08			79
G	1,2	2	0,08			78

Serie 3b.

Nummer des Capillarröhrchens	Konzentration der Glucoselösung %	Quantität der Glucoselösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Volumen der Leberzellen
A'	3,22	2	0,08	$1^1/_4$ Std.	$^3/_4$ Std.	90
B'	3,9	2	0,08			91
C'	4,8	2	0,08			81
D'	5,03	2	0,08			80
E'	5,06	2	0,08			80
F'	6,13	2	0,08			79
G'	6,65	2	0,08			80

Serie 4a. Probe mit Rinderleberzellen.

Nummer des Capillarröhrchens	Konzentration der NaCl-Lösung %	Quantität der NaCl-Lösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Volumen der Leberzellen
A	0,6	2	0,08	1 Std.	$1^1/_2$ Std.	85
B	0,7	2	0,08			85
C	0,8	2	0,08			82 +
D	0,9	2	0,08			74
E	1	2	0,08			76
F	1,1	2	0,08			72
G	1,2	2	0,08			70

Serie 4b.

Nummer des Capillar-röhrchens	Konzentration der Glucoselösung %	Quantität der Glucoselösung ccm	Quantität der Leberzellen in der Suspension ccm	Zeitraum des Kontaktes	Zeitraum des Zentrifugierens	Volumen
A′	3,22	2	0,08	1 Stunde	$1^1/_2$ Std.	80
B′	3,9	2	0,08			81
C′	4,5	2	0,08			65
D′	5,80	2	0,08			74
E′	5.66	2	0,08			75
F′	6,13	2	0.08			74
G′	6,65	2	0,08			75

Aus Serien 3a, 3b und 4a und 4b geht deutlich hervor, daß die Leberzellen in ganz anderer Weise von der Chlornatriumlösung als von der Glucoselösung beeinflußt werden. Indem sie in Glucoselösungen nur geringen Volumveränderungen unterworfen sind, so schwillt in den hypisotonischen Chlornatriumlösungen das Zellenvolum ganz bedeutend; in den hyperisotonischen Lösungen jedoch ist dieselbe verringert. Da Overton annimmt, daß ein Stoff in eine Zelle eindringt, wenn besagte Zelle in hyp- und hyperisotonischen Lösungen dieses Stoffes keiner oder nur geringer Volumveränderung unterworfen ist, so darf ich auf Grund obiger Tabelle als wahrscheinlich annehmen, daß die Zellwand der Leberzellen für Glucose permeabel ist.

2. Die Bestimmung der Permeabilität von Leberzellen für Glucose vermittels Messungen.

Die Leberzellen frischer Rinderleber werden teilweise isoliert, teilweise noch in der Zellverbindung als Häutchen in gleichen Quantitäten ($^1/_2$ Liter) einer 0,6% und einer 1,2% Chlornatriumlösung aufgefangen. Es bedurfte großer Quantitäten der Flüssigkeit, um ihre Konzentrationen durch Einbringung der geringen Quantität Blutserum nicht merkbar zu ändern. Ebenso werden Leberzellen in Glukoselösungen von 3,22% (isotonisch mit 0,6% NaCl-Lösung) und von 6,65% (isotonisch mit 1,2% NaCl-Lösung) gebracht.

Nachdem sie während gleicher Zeiträume in den isosmotischen Flüssigkeiten (NaCl- und Glucose-Lösung) verweilt haben, werden die Leberzellen unter dem Mikroskop gemessen (Objektive D. Millimeter okular 2). Von einigen Hunderten Zellen wird der Durchschnittsdurchmesser[1]) genommen. Die Resultate sind folgende:

Rinderleberzellen.

A.

Leberzellen in	0,6 %	NaCl	haben nach	$^3/_4$ St.	d. Diameter	0,6036 mm
„	„ 3,2 „	Gluc.	„ „	„ „	„ „	0,6225 „

B.

Leberzellen in	1,2 %	NaCl	haben nach	$^3/_4$ St.	d. Diameter	0,4875 mm
„	„ 6,65 „	Gluc.	„ „	„ „	„ „	0,624 „
„	„ 6,65 „	Gluc.	„ „	$^5/_4$ „	„ „	0,605 „

Schweineleberzellen.

C.

Leberzellen in	0,6 %	NaCl	haben nach	$^3/_4$-1 St.	Diameter	0,6181 mm
„	„ 0,322 „	Gluc.	„ „	„ „	„	0,5923 „

D.

Leberzellen in	1,2 %	NaCl	haben nach	1 St.	d. Diameter	0,5486 mm
„	„ 6,65 „	Gluc.	„ „	1 „	„ „	0,52788 „

Aus diesen Tabellen geht hervor, daß die Rinderleberzellen größeren Volumveränderungen in den Chlornatriumlösungen als in den Glucoselösungen unterworfen sind; namentlich in der hyperisotonischen NaCl-Lösung ist die Schrumpfung bedeutend. Das nahezu Konstantbleiben des Volumens in den Glucoselösungen weist auch hier auf das Eindringen der Glucose in die Leberzellen hin. Die Resultate der Versuche mit Schweineleberzellen sind gewiß weniger befriedigend.

---

[1]) Die Leberzellen sind nicht rund; daher maß ich den im verteilten Gesichtsfelde liegenden Diameter. Auch sind die Zellen nicht alle von gleicher Größe. Indem man möglichst viele Zellen mißt, nähert man sich am meisten der Durchschnittsgröße.

3. Quantitative Zuckerbestimmungen in Zuckerlösungen bekannter Konzentration, in denen Leberzellen suspendiert werden.

Wenn es richtig ist, daß Glucose in die Leberzellen eindringt. so muß die Konzentration einer Glucoselösung sich verringern, wenn dieselbe während einiger Zeit mit Leberzellen in Kontakt gebracht wird. Vielleicht ist die Quantität Zucker, welche aus der Lösung in die Leberzellen eingedrungen ist, in den letzteren wiederzufinden. Von einer frischen Rinderleber wird eine bedeutende Quantität Leberzellen abgekratzt. Aufgefangen in einer physiologischen Kochsalzlösung, werden sie einige Male ausgewaschen, bis man nachweisen kann, daß sie vom anklebenden Blutserum befreit sind; schließlich werden die gesamten Leberzellen bis zu konstantem Volumen zentrifugiert.

Von dieser Leberzellenmasse nahm ich 2 gleiche Quantitäten A und B, je 25 ccm groß.

Die Leberzellenquantität A (25 ccm)[1]) wird mit 25 ccm einer Glukoselösung[2]) gemischt, welche unmittelbar vor dem Gebrauche polarimetrisch 6,36⁰/₀ Zucker aufwies (also eine hyperisotonische Lösung). Nach einem $1^1/_2$ stündigen Kontakte bei Zimmertemperatur werden die Leberzellen abzentrifugiert. Die Glucoselösung gibt keine Glykogenreaktionen, und es ergibt sich jetzt polarimetrisch, daß sie $3,55^0/_0$ Zucker enthält. Die Konzentration der Zuckerlösung hat sich also $2,81^0/_0$ vermindert.

Nach ihrem Kontakte mit der Glucoselösung werden die Leberzellen schnell gewaschen, um sie von der anhaftenden Zuckerlösung zu befreien, darauf in einem Mörser fein zerrieben und mit 3 Volumina $85^0/_0$igem Alkohol gemischt, um Eiweiß und Glykogen niederzuschlagen. Die nach einiger Zeit klare alkoholische Flüssigkeit dreht den polarisierten Lichtstrahl nicht, gärt nicht und reduziert ebensowenig.

Es ergibt sich, daß die zur Kontrolle außer Kontakt mit

---

[1]) Die Leberzellensuspension soll schwach sauer reagieren, weil eine alkalische Reaktion die Zuckerlösung verändern würde.

[2]) Für meine sämtlichen Versuche gebrauchte ich 24 Stunden alte Glucoselösungen.

Glukoselösung gelassene Leberzellenquantität B., in derselben Weise feingerieben und behandelt, ebenfalls keinen Zucker enthält.

In ganz analoger Weise behandelte ich frische Rinderleberzellen mit einer hypisotonischen Glucoselösung.

Es ergibt sich, daß eine Glucoselösung, welche vorher polarimetrisch 2,85 % Zucker enthielt, nach einem einstündigen Kontakte mit ausgewaschenen Leberzellen bis auf 2 %, also um 0,85 %, gesunken war. Die Lösung gibt keine Glykogenreaktionen. Auch bei diesem Versuche wollte es mir nicht gelingen, in den Leberzellen nach dem Kontakte mit Glucoselösung Zucker als solchen nachzuweisen.

In hyperisotonischer wie in hypisotonischer Glucoselösung sinkt also der Zuckergehalt, wenn man besagte Auflösungen mit Leberzellen in Kontakt bringt. Als solcher ist der Zucker nicht in den Leberzellen wiederzufinden. Da diese Versuche bei Zimmertemperatur angestellt wurden, läßt es sich denken, daß noch eine Fermentwirkung im Spiele gewesen ist. Obgleich die Leberzellen sorgsamst mit physiologischer Salzlösung rein gewaschen waren und also von irgendwelchen anhaftenden Fermenten befreit zu sein schienen, so ist es denkbar, daß die Leberzellen in der Zuckerlösung noch ein Ferment abscheiden, das eine Umsetzung der Zuckermoleküle verursachen könnte und infolgedessen die Konzentration sich verringern würde. Daher wiederholte ich meine Versuche bei 0°, einer Temperatur, wobei jede Fermentation zu einem Minimum reduziert ist.

Angesichts dessen, daß der Zucker nicht in den Leberzellen wiedergefunden wurde und also streng genommen nicht der Beweis gelang, daß die Glucosemoleküle sich durch die Leberzellmembranen hindurch gedrängt hatten, so habe ich versucht, auf längerem Wege auszuweisen, daß die Abnahme in Konzentration der Glucoselösungen nicht Folge einer Umsetzung des Zuckers in irgendein Zwischenprodukt der Dextringruppe ist, vielmehr entschieden dem Eindringen des Zuckers in die Leberzellen zuzuschreiben ist. Den Beweis hierfür glaubte ich führen zu können durch:

4. Bestimmung der Verteilungskoeffizienten von Zucker für Wasser und das Zellprotoplasma.

Wenn wir von einer konstanten Quantität Glucoselösungen A, B, C und D steigender Konzentrationen ausgehen und in jede dieser Lösungen eine nämliche Quantität derselben Leberzellen schütten, so wird, wenn die Glucose in die Leberzellen eindringt und sich über das Wässer und das Protoplasma der Leberzellen verteilt, dieses wahrscheinlich nach den Verteilungskoeffizienten stattfinden, und es müssen also die vier Glucoselösungen A, B, C und D im selben Verhältnisse an Gehalt abnehmen.

Von einer frischen, gleich nach dem Schlachten des Tieres auf 0° C gebrachten Rinderleber werden in gewöhnlicher Weise die Leberzellen gewonnen und dieselben nach dem Auswaschen mit physiologischer Salzlösung von 0° durch ein Stück Nesseltuch filtriert, bis eine homogene Leberzellensuspension erhalten ist. Diese Suspension wird ebenfalls auf 0° C gehalten, in vier gleiche Teile geteilt und gleichen Quantitäten Glucoselösung zugefügt. Sämtliche Glucoselösungen sind auf 0° C gebracht und werden gleich vor dem Versuche polarisiert.

Nachdem sie $^1/_4$ Stunde mit der Leberzellensuspension in Kontakt gewesen sind, werden die Zuckerlösungen abzentrifugiert, enteiweißt und wieder polarimetrisch auf ihren Zuckergehalt untersucht.

Es ergibt sich folgendes Resultat:

A. 25 ccm Leberzellensuspension, zugefügt zu 25 ccm 3% Glucoselösung, rufen in derselben nach $^1/_4$ Stunde eine Abnahme bis auf 1,78% hervor.

B. 25 ccm Leberzellensuspension, zugefügt zu 25 ccm 3,95% Glucoselösung, rufen in derselben nach $^1/_4$ Stunde eine Senkung bis auf 2,35% hervor.

C. 25 ccm Leberzellensuspension, zugefügt zu 25 ccm 5,9% Glucoselösung, rufen in derselben nach $^1/_4$ Stunde eine Senkung bis auf 3,4% hervor.

D. 25 ccm Leberzellensuspension, zugefügt zu 25 ccm 7,4% Glucoselösung, rufen in derselben nach $^1/_4$ Stunde eine Senkung bis auf 4,3% hervor.

Um nachzuweisen, ob die 3%-, 3,95%-, 5,9%- und 7,4%-igen Glucoselösungen in gleichem Verhältnisse an Konzentration abgenommen haben, ist vorauszusetzen, daß die 25 ccm Leberzellensuspension größtenteils aus physiologischer Kochsalzlösung besteht und daß schon dadurch die Konzentration der Lösungen gesunken ist. Um diesen Faktor berücksichtigen zu können, habe ich untersucht, wieviel Volumprozenten die verwendete Leberzellensuspension an Zellen und wieviel sie an Flüssigkeit enthalten. Indem ich eine Quantität zu konstantem Volumen zentrifugierte, ergab sich, daß

9,9 ccm Suspensionsflüssigkeit zu
6,7 ccm aus Leberzellen und zu
3,2 ccm aus Flüssigkdit besteht.

Durch Zufügung von 25 ccm Leberzellensuspension wird folglich Glucoselösung um $\frac{25 \times 3,2}{9,9} = 8,08$ ccm Flüssigkeit verdünnt.

Die 7,4%ige Glucoselösung D enthält 7,4 g Glucose in 100 ccm Wasser oder 1,85 g in 25 ccm Wasser. Nach Zufügung der Leberzellensuspension gelangt 1,85 g Glucose in 25 + 8,08 ccm = 33,08 ccm Flüssigkeit und wird die Konzentration der Glucoselösung $\frac{1,85 \times 100}{33,08} = 5,501\,\%$.

Ebenso sinkt die Lösung C durch Zufügung der Leberzellensuspension von 5,9% bis auf 4,458%, weil in 25 ccm Flüssigkeit sich 1,475 g Glucose befinden und diese Quantität, verteilt über 25 + 8,08 = 33,08 ccm Flüssigkeit, eine Konzentration $= \frac{1,475 \times 100}{33,08} = 4,458\,\%$ bedeutet hat.

Die 3,95%ige Glucoselösung B wird reduziert bis auf 2,985%, angesichts dessen, daß 0,0395 × 25 = 0,987 g Glucose in den 25 ccm Flüssigkeit eine Konzentration $= \frac{0,9875 \times 100}{33,08}$ = 2,985% zu bedeuten hat, wenn die Lösung mit 8,08 ccm verdünnt wird.

Die 3%ige Lösung A wird durch die Zufügung der Suspension reduziert bis auf 2,267%, angesichts dessen, daß 3 g Glucose in 100 ccm Flüssigkeit = 0,75 g in 25 ccm in Flüssigkeit ist und diese 0,75 g Glucose, verteilt über 25 + 8,08 = 33,08 ccm

Flüssigkeit einer Konzentration $= \frac{100 \times 0,75}{33,08} = 2,267\,^0/_0$ entsprechen.

Wenn nun die Konzentration der Glucoselösung D sich senkt von $5,501\,^0/_0$ bis auf $4,3\,^0/_0$, wie polarimetrisch festgestellt wurde, und man annehmen darf, daß die Glucose der Lösungen D, C, B und A sich im nämlichen Verhältnisse über Flüssigkeit und Leberzellen verteilt, dann muß die Konzentration der Flüssigkeit C von $4,458\,^0/_0$ bis aus $x\,^0/_0$ gesunken sein, wenn x nach folgender Gleichung berechnet wird:

$$\frac{5,501}{4,3} = \frac{4,458}{x} \text{ oder } x = \frac{4,3 \times 4,458}{5,501} = 3,48\,^0/_0.$$

Aus dem Experimente geht hervor, daß $x = 3,4\,^0/_0$ ist.

Ebenso nehmen wir für die Flüssigkeit B dasselbe an.

Für B muß dann die endliche Konzentration x sein:

$$x = \frac{4,3 \times 2,985}{5,501} = 2,33\,^0/_0.$$

Aus dem Experimente geht hervor, daß sie $2,35\,^0/_0$ ist.

Durch eine nämliche Voraussetzung bezüglich der Flüssigkeit A gelangen wir zu der Gleichung:

$$x = \frac{4,3 \times 2,267}{5,501} = 1,772\,^0/_0.$$

Aus dem Experimente geht hervor, daß sie $1,78\,^0/_0$ ist.

Wir sehen also, daß die endlichen Konzentrationen dem Experimente nach

für A $1,78\,^0/_0$ und der Berechnung nach $1,772\,^0/_0$,
„ B $2,35\,^0/_0$ „ „ „ „ $2,33\,^0/_0$,
„ C $3,4\,^0/_0$ „ „ „ „ $3,48\,^0/_0$,
„ D $4,3\,^0/_0$ sind.

Wenn wir aus den gefundenen endlichen Konzentrationen dieses Verhältnis berechnen, worin der Zucker sich über die Flüssigkeit und die Leberzellen verteilt hat, so haben wir zu berücksichtigen, daß im Versuchsröhrchen A 0,75 g Glucose in 33,08 ccm Flüssigkeit aufgelöst war und daß diese 0,75 g Glucose nfolge der Anwesenheit der Leberzellen bis auf eine $1,78\,^0/_0$ige Lösung gesunken ist, was gleichbedeutend ist mit $\frac{33,08 \times 1,78}{100}$ $= 0,58$ g Glucose in dieser Lösung.

0,17 g Glucose haben sich also über die Leberzellen verteilt: In dem Versuchsröhrchen B hat sich die Glucose-Quantität

$= 0{,}987$ g vermindert bis auf $2{,}35\,^0/_0 = \frac{33{,}08 \times 2{,}35}{100} = 0{,}77$ g in den 33,08 ccm Flüssigkeit, und es sind folglich 0,217 g in die Leberzellen eingedrungen.

In der Quantität C ist die Glucose-Quantität $= 1{,}475$ g durch den Kontakt mit den Leberzellen bis auf $3{,}4\,^0/_0$ gesunken, oder $\frac{33{,}08 \times 3{,}4}{100} = 1{,}12$ g in diesen 33,08 ccm Flüssigkeit.

Hier sind also 0,355 g Glucose in die Leberzellen eingedrungen.

In der Quantität D hat sich die anfängliche Quantität $= 1{,}85$ g Glucose durch den Kontakt mit den Leberzellen gesenkt bis auf $4{,}3\,^0/_0$ oder 1,42 g Glucose in den 33,08 ccm Flüssigkeit. Hier wurden also 0,43 g Glucose in die Leberzellen aufgenommen.

Das Verhältnis, worin sich der Zucker über Flüssigkeit und Leberzellen verteilt, ist resp.:

Flüssigkeit		Leberzellen	Verhältniszahl
in A	0,58 g	0,17 g	3,22
„ B	0,77 „	0,217 „	3,54
„ C	1,12 „	0,355 „	3,15
„ D	1,42 „	0,43 „	3,30

Es ist nicht eine so große Verschiedenheit in diesen Verhältniszahlen wahrzunehmen, daß man nicht annehmen dürfte, daß in allen vier Versuchen die Glucose sich in gleichem Verhältnisse über die Flüssigkeit und die Leberzellen verteilt hat.

Nach der Erkenntnis, daß Glucosemoleküle in die Leberzellen eindringen, schien es mir interessant, zu sehen, in welchem Maße die Glucose auch in die Zellkerne eindringt. Ist dieses der Fall, dann scheint mir die Annahme selbstverständlich, daß der Zellkern bei der Glykogenbildung eine gewisse Rolle erfüllt.

Die Zellen der Pferdeleber, derer große Kerne auch ohne vitale Färbung im großen und ganzen deutlich sind, eignen sich deswegen außerordentlich gut zum Studium der Zellkerne.

Bei der Messung dieser Zellkerne (occul. 2, mm $^1/_{20}$ obj. 8) bei Leberzellen, welche einige Zeit in NaCl-Lösungen von $0{,}6\,^0/_0$ und $1{,}2\,^0/_0$ verweilt haben, zeigte sich, daß diese Kerne, ebenso

wie die Zellen in ihrem Volumen den Einfluß der hypisotonischen und hyperisotonischen Lösungen erkennen lassen.

In den hypisotonischen 0,6%igen NaCl-Lösungen sind sie größer als in den hyperisotonischen 1,2%igen NaCl-Lösungen. Der Unterschied ist ganz auffallend, die Größe der Kerne in der hypisotonischen 0,6%igen NaCl-Lösung variiert von 0,45 bis 0,3 mm (occul. 2 obj. 8), während sie in der hyperisotonischen 1/2%igen NaCl-Lösung nur 0,3 mm bis 0,25 mm beträgt.

Der Unterschied in dem Volumen der Kerne ist nun nicht bemerkbar, wenn die Zellen während derselben Zeit der Wirkung dieser den NaCl-Lösungen isosmotischen 3,22%igen und 6,65%igen Glucoselösungen ausgesetzt sind.

In den hyperisotonischen 6,65%igen Glucoselösungen wird nach einigen Stunden die ganze Zelle mehr homogen und durchsichtig, der Zellkern verkleinert sich nicht. Die Messung der Kerne in der hypisotonischen Glucoselösung von 3,22% und hyperisotonischen Glucoselösung von 6,65% zeigte, daß sich ihre Durchmesser nur wenig ändern und nahezu von 0,45 bis 0,30 gleich bleiben.

Ich meine damit eine Inpermeabilität der Kernmembranen für die Glucosemoleküle nachweisen zu können.

Über die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung.

Erste Mitteilung.

Von

Walther Hausmann.

(Aus dem Physiologischen Institut der Hochschule für Bodenkultur in Wien.)

(Eingegangen am 11. Oktober 1908.)

Vor kurzem berichtete ich über Versuche über die sensibilisierende Wirkung chlorophyllhaltiger Pflanzenauszüge auf rote Blutkörperchen.[1]) Es konnte gezeigt werden, daß methylalkoholische, chlorophyllhaltige Extrakte einer Reihe von Pflanzen im Lichte intensiv hämolytisch wirken, im Dunkeln jedoch unwirksam waren. Seither konnte diese Wirkung auch bei Paramaecien nachgewiesen werden, und es soll über diese und dieser Frage nahestehende Untersuchungen demnächst hier berichtet werden.

In der vorliegenden Mitteilung soll gezeigt werden, daß die sensibilisierende Eigenschaft durchaus nicht auf pflanzliche Farbstoffe beschränkt ist, und daß diese Sensibilisation, wie es scheint, auch im Tierkörper eine prinzipielle Aufgabe zu leisten hat.

Die photodynamische Wirkung der chlorophyllhaltigen Pflanzenextrakte legte natürlich die Frage nach der sensibilisierenden Wirkung der Blut- und Gallenfarbstoffe nahe.

Bisher habe ich festgestellt, daß die tierische Galle

---

[1]) Über die photodynamische Wirkung chlorophyllhaltiger Pflanzenextrakte. Diese Zeitschr. 12, 331, 1908.

intensiv **sensibilisierend auf rote Blutkörperchen wirkt.** Die Untersuchungen wurden begonnen mit einem Laboratoriumspräparate von getrockneter Galle, die in physiologischer Kochsalzlösung gelöst wurde. Ein Teil dieser Lösung, die in dieser Verdünnung keine Hämolyse hervorrief, wurde mit einem gleichen einer 1 $^0/_0$igen Aufschwemmung gewaschener roter Kaninchenblutkörperchen gemischt. Die Probe wurde in zwei Teile geteilt, die eine unter steter Kühlung belichtet, die andere im Dunkeln gehalten. In der belichteten Probe trat nach einer halben Stunde komplette Hämolyse ein, die im Dunkeln gehaltene Probe blieb stundenlang negativ.

Ebenso wirkte frisch dem Tierkörper entnommene Galle, und es sei besonders hervorgehoben, daß die Galle eines Tieres die Blutkörperchen desselben Individuums zu sensibilisieren vermochte.

Die sofort nach Tötung eines Kaninchens aus der Gallenblase entnommene Galle wurde mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt, hierauf einige Tropfen dieser Galle mit 5 ccm einer 1 $^0/_0$igen Suspension gewaschener Blutkörperchen desselben Tieres gemischt. Natürlich mußte genau darauf geachtet werden, nicht zu viel von der an sich hämolytischen Galle zu nehmen.

Die Proben wurden geteilt, ein Teil in einem Versuche mit Bogenlicht unter Kühlung belichtet. Nach dreiviertel Stunden trat komplette Hämolyse ein. Analoge Versuche wurden mit der Galle eines anderen Kaninchens im Sonnenlichte angestellt. Im Lichte kam es nach 30 Minuten zur Hämolyse. Die im Dunkeln gehaltenen Proben blieben in beiden Versuchen negativ. War zu viel Galle genommen worden, so wurde die auch im Dunkeln eintretende Hämolyse im Lichte ungemein beschleunigt.

Zu denselben Resultaten führten Versuche bei Einwirkung von Rindergalle auf Kaninchenblut.

Die Frage ist nun zu beantworten, welcher Gallenbestandteil Träger der sensibilisierenden Wirkung ist. Es kann dies noch nicht entschieden werden, doch hoffe ich bald darüber zu berichten. Bisher wurde festgestellt, das von zwei Bilirubinpräparaten, die ich, ebenso wie ein Biliverdinpräparat, Herrn Prof. Dr. Mauthner verdanke, das eine intensivst sensibilisierend wirkte, das andere nicht. Das wirksame Präparat war nach der älteren Methode (Fällung aus Chloroform mit Alko-

hol), das unwirksame nach Küster[1]) dargestellt. Vielleicht hat demnach das erste, nach der älteren Methode dargestellte Präparat einen alkohollöslichen fluorescierenden Farbstoff enthalten, der der Träger der sensibilisierenden Wirkung sein könnte. Biliverdin war ebenfalls unwirksam, doch werden die Versuche fortgesetzt. Urobilin,[2]) das ebenfalls in der Galle wirksam sein könnte, wirkte inkonstant, in einigen Versuchen war zweifellos Sensibilisierung zu konstatieren.

Die mitgeteilten Versuche ergeben, daß der normale tierische Körper Substanzen besitzt, die imstande sind, im Lichte sensibilisierend zu wirken, d. h. sie vermögen die strahlende Energie des Lichtes in chemische umzusetzen.

Wir werden demnach bei jeder Lichtwirkung auf den Organismus auf die Wirkung von Sensibilisatoren zu achten haben, die der Organismus enthält.

Die physiologische Bedeutung dieser Tatsachen liegt auf der Hand, und es wird meine Aufgabe sein, die wichtigsten im tierischen und menschlichen Körper normal und pathologisch vorkommenden Sensibilisatoren festzustellen und ihre Funktion zu untersuchen.

Heute seien nur ganz wenige Bemerkungen gemacht. Es soll betont werden, daß die Haut des Ikterischen und dessen Blut sensibilisiert erscheint und daß es möglich ist, daß viele Symptome des Ikterus auf diese Sensibilisation zurückzuführen sind.

Es sei darauf hingewiesen, daß wahrscheinlich die bei der heftigen Sonnenbestrahlung besonders im Gebirge entstehenden Erscheinungen zum Teile auch auf Sensibilisation durch normal produzierte Farbstoffe beruhen.

Vor allem aber wird zu untersuchen sein, in welcher Weise bei verschiedensten Krankheiten der Haut, vom Körper abnormal produzierte oder von Bakterien stammende Produkte als Sensibilisatoren beteiligt sind. Es ist auch bei Wirkung des Lichtes auf Bakterien immer an die sensibilisierende Wirkung der von den Bakterien produzierten Farbstoffe zu denken.

---

[1]) Beiträge zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. Zeitschr. f. physiol. Chem. 47, 294, 1906.

[2]) Ich verdanke das Präparat Herrn Dr. Bondi.

In dieser Arbeit sollte nur die Tatsache mitgeteilt werden, daß normal vom tierischen Organismus produzierte Körper als Sensibilisatoren wirken können, daß sie die Fähigkeit besitzen, tierische Zellen im Lichte zu zerstören.

Die Arbeit wird nach verschiedenen Richtungen fortgesetzt.

Anmerkung bei der Korrektur. Seither konnte gezeigt werden, daß ein dem Bilirubin auch dem Chlorophyll sehr nahestehender Blutfarbstoff intensivst sensibilisierend auf Kaninchenblutkörperchen wirkt, nämlich Hämatoporphyrin. Ich bin Herrn Prof. Dr. v. Fürth für die Überlassung des Präparates zu großem Danke verpflichtet. 0,01 ccm einer 0,2 $^0/_0$ methylalkoholischen Lösung wirkte in 30 Minuten in der Sonne unter Kühlung hämolytisch, im Dunkeln war 0,5 ccm derselben Lösung auf dieselbe Blutmenge (5 ccm 1 $^0/_0$ gewaschene Kaninchenblutkörperchen) unwirksam. Das leicht saure Präparat (krystallisiertes, salzsaures Hämatoporphyrin nach Nencki und Zaleski) war vor dem Gebrauche neutralisiert worden. Versuche an Paramaecien ergaben dasselbe Resultat.

Über das Schicksal des Glycerins im Tierkörper.

Von

Felix Reach.

(Aus dem Physiologischen Institute der k. k. Hochschule für Bodenkultur in Wien.)

(Eingegangen am 11. Oktober 1908.)

Vor einiger Zeit habe ich mehrere Versuche über das Schicksal des Glycerins im Tierkörper in Kürze mitgeteilt.[1]) Organextrakte waren mit Glycerin und Seife gemischt in den Brutschrank gebracht worden; nach zweitägiger Einwirkung wurde der Glyceringehalt bestimmt. (Jodidverfahren von Zeisel und Fanto[2]).) Die folgende Tabelle enthält die damals nur auszugsweise mitgeteilten Resultate.

Tabelle I.

		Freies Glycerin in 100 ccm	Freies Glycerin in Verhältniszahlen	Gesamtglycerin in 100 ccm
Katzenpankreas, Eunatrol	gekocht	0,442	100	—
	nicht gekocht	0,197	44	—
Schweinepankreas Eunatrol, CO_2	gekocht	0,459	100	—
	nicht gekocht	0,254	55	—
Schweinepankreas Eunatrol	gekocht	0,615	100	0,604
	nicht gekocht	0,074	12	0,075
	nicht gekocht CO_2-Zusatz	0,137	22	—
Katzenpankreas, Ölsaures Natrium, CO_2	gekocht	0,543	100	—
	nicht gekocht	0,399	73	—
Katzenleber, Ölsaures Na, CO_2	gekocht	0,526	100	0,536
	nicht gekocht	0,365	69	0,382
Hundeleber, Eunatrol	gekocht	0,565	100	0,570
	nicht gekocht	0,421	78	0,410
Hundedarmschleimhaut	gekocht	0,567	100	—
	nicht gekocht	0,578	102	—

[1]) Reach, Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1907, Nr. 20.

[2]) Zeisel und Fanto, Zeitschr. f. anal. Chem. 29. — Stritar, ebenda 42. — Tangl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 115.

Die Versuche zeigen, daß bei dieser Anordnung durch die Einwirkung des Pankreas und der Leber Glycerin verschwindet, daß es aber keineswegs zum Aufbau von Fett dient; denn wenn nach vorheriger Verseifung das Gesamtglycerin bestimmt wurde, so war auch hier die gleiche Abnahme nachweisbar wie beim freien Glycerin. Es folgt also, daß Glycerin zerstört worden war.

Es lag nahe, in derartigen Reaktionsgemischen nach den Umwandlungsprodukten des Glycerins zu fahnden. In einem Versuche wurde im Destillate die Legalsche Acetonreaktion ausgeführt; sie fiel positiv aus, während die Kontrollproben mit gekochtem Organextrakt und mit Zusatz von Wasser an Stelle von Glycerin die Reaktion nicht gaben. Dies war die Veranlassung, zu untersuchen, ob das Glycerin im Organismus sich in Aceton oder die dem Aceton nahestehende Acetessigsäure verwandle.

Zunächst wurde weiter mit Organextrakten gearbeitet. Wie in den Seifenglycerinversuchen wurde das Organ zuerst mit Sand, dann mit destilliertem Wasser verrieben, hierauf durch eine mehrfache Lage Verbandgaze koliert und mit einigen Tropfen einer 10⁰/₀igen alkoholischen Thymollösung versetzt.

Von diesem Organextrakt wurde in der Regel ein Teil mit mehreren Kubikzentimetern verdünntem Glycerin, ein zweiter Teil mit dem gleichen Volum Wasser in den Brutschrank gestellt und ein dritter Teil sofort angesäuert und destilliert. Es wurde nur Leber verwendet; sie stammte teils vom Schweine, teils vom Rinde, teils vom Pferde, und war stets frisch aus dem Schlachthause bezogen. Die Gemenge stellten Organextrakte im Verhältnis 1 : 10 vor.

Die in den Brutschrank gebrachten Proben wurden nach zweitägigem Aufenthalt daselbst ebenfalls destilliert, und die Destillation mehrmals wiederholt, bis das Destillat nur wenige Kubikzentimeter betrug. In den Destillaten wurde nun teils mit Nitrophenylhydrazin, teils mit Bromphenylhydrazin, teils mit Benzaldehyd auf Aceton reagiert.

Bei wiederholter Ausführung derartiger Versuche zeigte sich stets, daß die sofort destillierte Probe keinen oder eine minimale Trübung des Destillats durch das Reagens ergab; etwas stärker trübte sich das Destillat des mit reinem Wasser

in den Brutschrank gebrachten Organextrakts; die eigentlichen Glycerinversuche endlich gaben stets eine deutliche Reaktion. Es gelang jedoch nicht, durch Schmelzpunktbestimmung diese Kondensationsprodukte zu identifizieren. Es scheint, daß die Anwesenheit von Thymol im Destillate daran schuld war, daß die Substanz ziemlich unrein war, so daß beim Versuch des Umkrystallisierens stets ziemlich viel verloren ging.

Die Arbeiten von Embden und seinen Mitarbeitern[1]) haben ergeben, daß die überlebende Leber aus verschiedenen Substanzen Acetessigsäure zu bilden imstande ist, welche im Destillat der Durchströmungsflüssigkeit als Aceton nachgewiesen und bestimmt werden kann. Es wurde nun versucht, auf ähnlichem Wege die Frage nach dem Schicksal des Glycerins im Tierkörper weiter zu verfolgen.

Für die Leberdurchströmungen wurde das Verfahren, das Locke und Rosenheim[2]) vor kurzem für das Säugetierherz angegeben haben, angewandt. Dieses Verfahren vereinigt die Vorzüge großer Einfachheit und Billigkeit. Unser Apparat ist fast ganz aus solchen Bestandteilen zusammengesetzt, wie sie in jedem Laboratorium vorrätig sind. In einigen Punkten wurde von der Beschreibung von Locke und Rosenheim abgewichen; so wurde nicht nur die Flüssigkeit vor ihrem Eintritte in das Organ, sondern auch die Organkammer erwärmt. Ferner bespülte die Durchströmungsflüssigkeit unmittelbar vor ihrem Eintritte in das Organ das Quecksilbergefäß eines Thermometers. Im übrigen sei auf die Beschreibung der genannten Autoren verwiesen. Es muß nur noch hervorgehoben werden, daß man bei dieser Methode von „Blutungen" ziemlich unabhängig ist, da die Flüssigkeit nicht eine in das abführende Gefäß eingebundene Kanüle passiert, sondern in die Organkammer frei abfließt.

Zur Durchströmung wurde Ringersche Lösung verwendet. In der Minute flossen etwa 50 ccm durch die Leber. Nach dreistündiger Durchströmung wurde die Flüssigkeit und die

---

[1]) Almagia und Embden, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 6, 59. — Embden und Kalberlah, ebenda 8, 121. — Embden, Salomon und Schmidt, ebenda 8, 129. — Embden und Marx, ebenda 9, 318. — Embden und Engel, ebenda 9, 323.

[2]) Locke und Rosenheim, Journ. of Physiol. 36.

Leber in einen Kolben gebracht und der Apparat gründlich nachgespült. Es wurde angesäuert und destilliert. An der Vorlage war ein mit Wasser beschickter Welterscher Trichter angebracht, so daß die ausgetriebenen Gase noch durch Wasser strichen, welches nach Schluß der Destillation mit dem aufgefangenen Destillate vereinigt wurde. Die Destillation wurde mehrmals wiederholt, das Destillat zum Schlusse auf ein bestimmtes Volumen (meist 25 ccm) aufgefüllt, und in einem aliquoten Teil das Aceton jodometrisch bestimmt.

Als Versuchstiere dienten zunächst Kaninchen. Die Durchströmungsflüssigkeit war teils reine, teils mit 1 °/₀ Glycerin versetzte Ringersche Lösung. Die Resultate dieser Versuchsreihe sind aus der Tabelle II zu ersehen.

Tabelle II.

Lebergewicht g	Aceton in mg im ganzen	Aceton in mg pro 100 g Leber	Anm.
—	2,2	—	ohne Glycerin
67	2,2	3,6	ohne Glycerin
64	4,1	6,4	ohne Glycerin
70	19,9	28,4	mit Glycerin
40	4,1	10,1	mit Glycerin
78	6,2	7,8	mit Glycerin
76	6,2	8,1	mit Glycerin

In allen Fällen gab das Destillat deutliche Jodoformreaktion. Dies gilt auch für die Durchspülung mit reiner Ringerscher Lösung. Analoges fanden Embden und seine Mitarbeiter bei der Durchströmung mit defibriniertem Blute. In unseren Fällen ist die Menge des jodbindenden Körpers so gering, daß es sich sehr wohl um in der Leber präformierte Substanz handeln kann. Nach den Untersuchungen von Halpern und Landau[1]) enthalten 100 g Leber von gefütterten Kaninchen durchschnittlich 3,64 mg Aceton, womit unser Befund recht gut übereinstimmt.

In den Glycerinversuchen ist die Menge des erhaltenen Acetons größer als in den Kontrollversuchen. Doch ist der Ausschlag mit Ausnahme eines einzigen Versuches ein geringer, was namentlich dann auffällt, wenn man diese Versuche mit

[1]) Halpern und Landau, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie 3, 470, 1906.

denen von Embden und seinen Mitarbeitern vergleicht. In diesen Versuchen wurden Hundelebern mit defibriniertem Blute durchströmt, wobei in einem Teil der Versuche dem Blute verschiedene Substanzen zugesetzt waren. Schon ohne solchen Zusatz waren die erhaltenen Acetonmengen wesentlich größer als in unseren Fällen. Durch manchen Zusatz wurden sie noch durch ein mehrfaches erhöht.

Diese Abweichung kann in den Unterschieden der Versuchsanordnuug ihre Ursache haben. Was die Bildung eines Acetonkörpers aus Glycerin betrifft, so muß darauf hingewiesen werden, daß es sich um einen Prozeß wesentlich anderer Art handelt als in den Embdenschen Versuchen. Dort war der gebildete Körper Acetessigsäure, die durch Abbau aus Substanzen mit mehr als vier Kohlenstoffatomen entstanden war. In unserem Falle hat der zugesetzte Körper — Glycerin — selbst nur drei Kohlenstoffatome. Auf die Frage, ob es sich hier um eine echte Kernsynthese handelt, werden wir später zurückkommen.

Daß auch in unsern Versuchen ohne Glycerinzusatz die gebildete Menge so sehr hinter der von Embden beobachteten zurückbleibt, konnte seine Ursache sehr wohl darin haben, daß er sowohl ein anderes Versuchstier als auch eine andere Durchströmungsflüssigkeit anwandte. In seinen Versuchen wurden Hundelebern mit defibriniertem Blute, in den hier berichteten Versuchen Kaninchenlebern mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt. Beides konnte zur Differenz Veranlassung geben.

Die eine dieser Möglichkeiten wurde geprüft, und zwar dadurch, daß die Versuche an zwei Hunden wiederholt wurden. Unter der Annahme, daß die Bedingungen zur Acetonbildung günstiger sind, wenn keine größere Glykogenanhäufung in der Leber besteht, wurde Glykogenfreiheit angestrebt. Beide Hunde wurden fünf Tage ohne Nahrung gelassen und mußten unmittelbar vor dem Versuche durch Aufwärtslaufen auf der Tretbahn bis zur Ermüdung arbeiten. Im übrigen war die Versuchsanordnung die gleiche wie bei den Kaninchenversuchen.

Das Ergebnis war folgendes: Bei Durchströmung mit Ringerscher Lösung ohne Glycerinzusatz fanden sich im Destillate 7,2 mg Aceton, und da die Leber des betreffenden Hundes 200 g wog, so beträgt die Acetonmenge pro 100 g Leber 3,6 mg.

Das ist ungefähr ebensoviel wie früher für 100 g Kaninchenleber gefunden wurde. Wir werden kaum fehlgehen, wenn wir annehmen, daß es sich hier wie bei den Kaninchenversuchen um in der Leber präformierte Acetessigsäure handelt und daß defibriniertes Blut im Gegensatz zur Ringerschen Flüssigkeit eine Bildung dieses Körpers hervorruft.

Die Leber des zweiten Hundes wurde unter Zusatz von Glycerin ($1\,^0/_0$) durchspült. Im Destillate fanden sich 32,25 mg Aceton, und da diese Leber nur 169 g wog, so entfallen auf 100 g Leber 18,45 mg Aceton.

Es bestätigen also auch diese Versuche, daß die Leber unter Einwirkung des Glycerins eine flüchtige Substanz bildet, welche Jod bindet, schon in der Kälte die Jodreaktion und die andern obenerwähnten Acetonreaktionen ergibt. Wir werden annehmen dürfen, daß das Glycerin die Muttersubstanz dieses Körpers darstellt. Es ist aber dann von besonderem Interesse zu wissen, ob das Aceten schon vor der Destillation als solches vorhanden war, oder während der Destillation sich aus Acetessigsäure gebildet hat, wie Embden und Engel für ihre Versuche das zeigen konnten. Im letzteren Falle hätten wir es mit einer echten Kernsynthese zu tun.

Um zwischen Aceton und Acetessigsäure zu unterscheiden, gingen Embden und Engel in folgender Weise vor: Ein Teil der Flüssigkeit wurde wie gewöhnlich angesäuert und destilliert; ein zweiter vor dieser Prozedur bei neutraler Reaktion und niedriger Temperatur im Vakuum destilliert. Da hiebei alles präformierte Aceton ausgetrieben wurde, so konnte in dieser zweiten Flüssigkeitsportion, die aus Acetessigsäure allein herstammende Acetonmenge bestimmt werden.

In zwei Kaninchenversuchen mit Glycerin wurde dieses Verfahren angewendet. Der Vorgang bei der Durchströmung war hierbei ein wenig anders als bei den früher berichteten Versuchen. Aus der Leber wurde zunächst mittels Ringerscher Lösung alles Blut entfernt. Hierauf folgte die Durchströmung mit Glycerinzusatz, die aber weniger lang dauerte (eine Stunde). Zum Schlusse wurde nochmals mit Ringerscher Flüssigkeit durchspült. Das oben beschriebene Vorhandensein von zwei Vorratsflaschen an unserem Apparate leistete hiebei gute Dienste. Die gefundene Acetonmenge war etwas

geringer als bei der dreistündigen Durchströmung mit Glycerin. Ein Unterschied in den beiden Portionen war nicht zu finden.

Unsere Versuche zeigen mithin, daß die Leber durch einen synthetischen Prozeß aus Glycerin Acetessigsäure bildet. Diese Acetonkörperbildung aus Glycerin findet jedoch nur in sehr geringem Ausmaße statt; es steht deshalb dieser Befund nicht im Widerspruch zur antiketogenen Wirkung des Glycerins.

Über Jod- und Lithiumausscheidung durch die menschliche Galle.

Von

E. Fricker, Bern.

(Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.)

(Eingegangen am 16. Oktober 1908.)

Mit 1 Figur im Text.

Quantitative Untersuchungen über die Ausscheidung des Jodes und seiner Verbindungen durch die menschliche Galle wurden bis jetzt nicht ausgeführt, so daß Vergleichspunkte mit meinem Versuche fehlen. Dagegen ist die Literatur, welche uns Aufschluß gibt über das normale Verhalten des Jodes im menschlichen und tierischen Organismus [P. Bourcet (1), E. Baumann (2)], über die Verteilung desselben in den verschiedenen Körperorganen nach künstlicher Einfuhr [O. Loeb (3)], über seine Elimination aus dem Körper durch Harn [Roux (4), Studeni (5), Anten (6), Kellermann (7), Kocher (8), Witt (9), Jenny (10), Bourcet (l. c.)], Haut [Bourcet (l. c.)], Schweiß [Kellermann (l. c.), Binet (11)] und Haare [Howald (12), Bourcet (l. c.)] sowie über Ausscheidung durch Speichel [Anten (l. c.) u. a.], Pankreassaft [A. Benedicenti (13)], Frauenmilch [Stumpf (14)] bereits zu ansehnlichem Umfang angewachsen. Den quantitativen Nachweis für die Ausscheidung von Jodkalium durch die Hundegalle haben Prévost und Binet (15) erbracht.

Was die Ausscheidung des Lithiums und seiner Verbindungen anbelangt, so sind in den letzten Jahren unsere Kenntnisse namentlich bezüglich Größe und Verlauf der Ausscheidung durch Anwendung quantitativer Untersuchungsmethoden — an

Stelle der früher ausschließlich qualitativen — gefördert worden. So hat vor allem F. Berger (16) festgestellt, daß von dem eingeführten Lithium der größte Teil mit dem Harn aus dem Körper entfernt wird. Nach Cl. Good (17), welcher an Hunden und Katzen experimentierte und der nach einer anderen Methode als Berger arbeitete, wird es ebenfalls zum weitaus größten Teil mit dem Harn, zu einem kleinen mit dem Faeces, ferner mit dem Speichel und — subcutan eingeführt — in den Magen und Darm ausgeschieden. Dagegen konnten es Prévost und Binet (l. c.) nach Einfuhr per os, nicht in der Hundegalle nachweisen. Angeführt sei noch, daß Lithium, wie Erich Herrmann (18) gezeigt hat, normalerweise in verschiedenen Organen des menschlichen Körpers vorhanden ist — selbstverständlich nur in Spuren!

Da ich bei meinem Jodausscheidungsversuch, den ich vor drei Jahren auf Veranlassung und unter der Leitung von Prof. A. Heffter ausführte, eine Jod-Lithiumverbindung verwendete, so wurde damit zugleich auch die Frage entschieden, ob Lithium durch die menschliche Galle ausgeschieden wird oder nicht und überdies ein Einblick in das wechselseitige Verhalten der Jod- und Lithiumausscheidung gewonnen. Die anfangs in stündlichen und später in mehrstündlichen Intervallen ausgeschiedenen Jodmengen wurden nach der Methode von Rabourdin, modifiziert von Baumann (l. c.) bestimmt. Da die Rabourdinsche Methode und ihre späteren Modifikationen bekannt und andernorts bereits mehrfach ausführlich beschrieben worden sind (s. auch H. Antens Arbeit), so verzichte ich auf eine nochmalige Wiedergabe derselben.

Die Versuchsgalle wurde von einem Patienten, welchem wegen Gallensteinen eine Gallenblasenfistel angelegt werden war, gewonnen. Aus äußeren Gründen — Verbandwechsel! — konnte die Ausscheidung nur während 24 Stunden beobachtet worden. Da beim Verbinden der Fistelwunde etwas Jodoformgaze verwendet worden war, so mußte man überdies, um ein eindeutiges Resultat zu erhalten, die von dem resorbierten Jodoform herrührende Jodausscheidung, welche erfahrungsgemäß mehrere Tage andauern kann, bis zu Beginn des Versuches verfolgen.

Die Tabelle I gibt uns einen Überblick über die in den ver-

schiedenen Zeitabschnitten ausgeschiedenen Jodmengen. Wie man aus dieser Zusammenstellung ersieht, wurden in den letzten 12 Stunden, welche dem Versuch vorangingen (Nachtgalle!) nur noch insgesamt 0,00008 g Jod — also durchschnittlich pro Stunde etwa 0,000007 g — ausgeschieden. Es ist klar, daß diese minimale Ausscheidung, auch wenn sie schlimmstenfalls mit ungefähr gleicher Stärke während den 24 Stunden des darauffolgenden Versuches angedauert hätte, die in den einzelnen Zeitintervallen ausgeschiedenen, vom per os eingeführten Jod herrührenden und bedeutend größeren Jodquantitäten nicht mehr wesentlich beeinflussen konnte. Dagegen muß sie selbstverständlich bei Berechnung der Gesamtausscheidung berücksichtigt werden. (Es handelt sich da um eine Korrektur in der vierten Dezimalstelle!)

Tabelle I.

(Ausscheidung des vom resorbierten Jodoform herrührenden Jodes.)

	Sezernierte Galle	Ausgeschiedenes Jod
Nachmittags 12—1 Uhr	26,0 ccm	0,00022 g
„ 1—2 „	4,5 „	Die zu titrierende Flüssigkeit gibt einen kaum wahrnehmbaren Farbenausschlag
„ 2—3 „	33,0 „	0,00015 g
„ 3—4 „	20,5 „	0,00010 g
„ 4—5 „	16,0 „	0,00007 g
„ 5—7 „	17,0 „	Die zu titrierende Flüssigkeit gibt einen kaum wahrnehmbaren Farbenausschlag
Nachtgalle (von 7 Uhr abends bis 7 Uhr morgens ausgeschieden)	290,0 „	0,00008 g

Bevor ich nun zur Tabelle II, d. h. zur Zusammenstellung der Resultate des Jodausscheidungsversuchs übergehe, möchte ich, da in derselben auch die Angaben über die Lithiumausscheidung figurieren, noch kurz das beim Lithiumnachweis eingeschlagene Verfahren angeben: Von jeder der in ein- oder mehrstündlichen Intervallen sezernierten Gallenportionen wurde ein entsprechendes Quantum zur Trockne eingedampft und verkohlt; dann wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert, filtriert, mit absolutem Alkohol extrahiert, eingedampft, nochmals ex-

trahiert und wieder eingedampft und dann im Spektralapparat untersucht. Auf diese Weise gelang der Nachweis des Lithiums in den Gallenportionen der ersten 7 Stunden, nach Einnahme von 1,0 Lithiumjodat per os. In der später ausgeschiedenen Galle konnte es nicht mehr nachgewiesen werden, und zwar auch dann nicht, als von der gesamten Nachtgalle 100 ccm mit 2 g Kalihydrat eingedampft, verkohlt und darauf bis zur klaren Schmelze erhitzt worden waren und nachher wie oben verfahren wurde.

Tabelle II.

(Ausscheidung von Jod- und Lithium nach Einnahme von 1,0 Lithiumjodat per os morgens 7 Uhr).

	Sezernierte Galle	Ausgeschiedenes Jod	Lithiumnachweis
Vormittags 7— 8 Uhr	28,0 ccm	0,00055 g	positiv
„ 8— 9 „	26,0 „	0,00091 „	„
„ 9—10 „	27,0 „	0,00107 „	„
„ 10—11 „	15,0 „	0,00045 „	„
„ 11—12 „	10,0 „	0,00040 „	„
„ 12— 1 „	20,0 „	0,00061 „	„
„ 1— 2 „	23,0 „	0,00064 „	„
„ 2— 3 „	22,0 „	0,00055 „	negativ
„ 3— 4 „	7,5 „	0,00039 „	„
„ 4— 5 „	5,0 „	0,00033 „	„
„ 5— 8 „	33,0 „	0,00045 „	„
Nachtgalle (von 8 Uhr abends bis 7 Uhr morgens)	246,0 „	0,00187 „	„
	463,5 „	0,00822 „	

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, wurden also von den in 1 g Lithiumjodat eingeführten 0,9475 g Jod in 24 Stunden 0,00822 g und somit 0,86 % ausgeschieden.

A. Benedicenti (l. c.) fand bei seinen Untersuchungen über die Jodausscheidung durch den Pankreassaft, daß bei Hunden im Durchschnitt 0,05 % des eingeführten Jodkaliums ausgeschieden wurden. Da hier ein Tierexperiment vorliegt, so kann das Resultat natürlich nicht ohne weiteres zum Vergleich mit meinem Versuch herangezogen werden. Immerhin scheint mir doch ein wesentlicher Unterschied in der Größe

der Jodausscheidung beim Pankreassaft einerseits und bei der Galle andererseits zu bestehen.

Leider erhalten wir durch meinen Versuch keinen Aufschluß über das erste Erscheinen des Jodes und des Lithiums in der Galle.

Was nun den Verlauf der Ausscheidung anbetrifft, so zeigt sich, in Übereinstimmung mit den bisherigen Beobachtungen über die Elimination des Jodes durch den Harn, daß das Maximum derselben auch bei der Galle auf die dritte

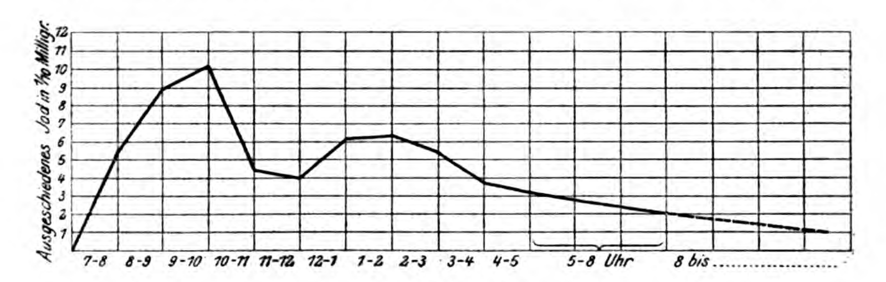


Fig. 1.

Stunde fällt. Des weiteren kommt bei meinem Versuch die von Witt (l. c.) beobachtete Steigerung der Jodausscheidung nach Nahrungsaufnahme deutlich zum Ausdruck, was uns bei einem Organ, das mit dem Verdauungsvorgang in so innigem Zusammenhang steht, nicht verwundern kann. Nachdem nämlich die Ausscheidung in der dritten Stunde (9 bis 10 Uhr) ihr Maximum (1,0 Milligramm) erreicht hat, sinkt sie in den folgenden 2 Stunden zunächst auf 0,4 Milligramm ab, steigt nach erfolgter Nahrungsaufnahme (12 Uhr) nochmals auf 0,64 Milligramm, um dann allmählich und gleichmäßig wieder abzusinken. Der Vorgang wird am besten durch die folgende Kurve veranschaulicht.

Vergleichen wir in der Tabelle II die stündlich sezernierten Gallenmengen mit den gleichzeitig ausgeschiedenen Jodquantitäten, so sehen wir, daß im großen und ganzen beide parallel verlaufen. Selbstverständlich fällt dabei die erste Stunde außer Betracht, indem eine gewisse Zeit vergeht, bis das Jod in die Galle übergetreten ist.

Nun noch einige Bemerkungen über die Dauer der

Lithiumausscheidung und über das Verhalten der letzteren der Jodausscheidung gegenüber. Monnikendam (19), Good (l. c.) Berger (l. c.) u. a. haben gezeigt, daß die Elimination des in den Körper eingeführten Lithiums durch den Harn mehrere Tage andauert. In meinem Versuch konnte die Ausscheidung, trotzdem ich mit derselben, sehr empfindlichen Methode wie Berger arbeitete, nur in den ersten 7 Stunden nach Einnahme des Lithiumjodates nachgewiesen werden. Mit diesem Befund stimmen nun allerdings die Ergebnisse Bergers insofern gut überein, als auch er die stärkste Lithiumausscheidung (im Verhältnis zur Zeit!) in den ersten 9 Stunden und nachher ein steiles Absinken der Eliminationskurve beobachtete. Wenn aber in meinem Versuch die Lithiumausscheidung mit der Jodausscheidung parallel verlaufen, mit anderen Worten, wenn das Lithium als Lithiumjodat in die Galle ausgeschieden worden wäre, so hätte, wie ein Blick auf die Tabelle II lehrt, der Nachweis auch nach sieben Stunden noch positiv ausfallen müssen. Trotzdem ich die Lithiumausscheidung nur auf quantitativem Wege verfolgte, so zeigt schon die einfache Gegenüberstellung des positiven und negativen Ausfalls der Reaktion mit den in derselben Stunde ausgeschiedenen Jodmengen in der Tabelle II, daß eine Trennung der beiden Elemente stattgefunden haben mußte. Denn während der Nachweis des Lithiums in der Gallenportion von 11 bis 12 Uhr mit 0,00040 g Jod, entsprechend 0,00043 g Jodlithium, noch möglich war, fiel er in den Gallenportionen von 2 bis 3 Uhr mit 0,00055 g Jod, entsprechend 0,00058 g Jodlithium und in 100 ccm Nachtgalle, mit 0,00187 g Jodkalium, entsprechend 0,00160 g Jodlithium, negativ aus.

Somit bestätigen meine Untersuchungen durchaus die Ergebnisse Bergers, welcher vermittelst vergleichender, quantitativer Jod- und Lithiumbestimmungen den Nachweis geliefert hat, daß das Lithiumjodat im Organismus in seine Elemente zerlegt wird.

Zusammenfassung.

1. Die Jodausscheidung durch die Galle erreicht beim Menschen nach Einnahme von 1,0 g Lithiumjodat per os das Maximum in der dritten Stunde. Der weitere Verlauf der

Ausscheidung zeigt deutlich die auch von Witt bei der Jodelimination durch den Harn beobachtete Steigerung nach Nahrungsaufnahme.

2. Von dem per os als Jodlithium eingeführten Jod werden beim Menschen in 24 Stunden etwa 0,86 % durch die Galle wieder ausgeschieden.

3. Lithium wird beim Menschen, bei einer einmaligen Dosis von 1,0 g Lithiumjodat per os, in die Galle ausgeschieden. Die Ausscheidung dauert etwa 7 Stunden.

4. Die Ausscheidung der beiden Elemente Jod und Lithium durch die Galle verläuft nicht parallel, d. h. das Lithiumjodat wird im Organismus zerlegt.

Literatur.

1. P. Bourcet, „Sur l'iode de l'organisme et son élimination". Compt. rend. 131.

2. E. Baumann, „Über das normale Vorkommen des Jodes im Tierkörper". Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 1, 1986/97.

3. O. Loeb, „Die Jodverteilung nach Einfuhr verschiedener Jodverbindungen". Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 56, 1907.

4. Roux, „Expériences sur l'élimination des jodures et de quelques médicaments par l'urine".

5. Studeni, „Untersuchungen über die physiolog. Ausscheidung der Jodpräparate durch den menschlichen Harn". Dissert., Zürich 1897.

6. H. Anten, „Über den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn". Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 48, 331.

7. Kellermann, „Über die Ausscheidung des Jodes im Schweiß und Urin". Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1.

8. A. Kocher, „Über Ausscheidung des Jodes im menschlichen Harn". Mitteilungen a. d. Grenzgebieten f. Med. u. Chir.

9. Joh. Witt, „Über den Verlauf der Jodausscheidung beim Menschen". Dissert., Greifswald 1905.

10. Jenny, „Über die Beeinflussung d. Jodkaliumausscheidung durch Diuretica nebst Untersuchung über die Ausscheidung bei Nephritikern". Dissert., Bern. 1904.

11. Binet, „Die Ausscheidung von Arzneimitteln aus dem Organismus". Cit. nach Rost, Deutsche Klinik 1902.

12. Howald, „Vorkommen und Nachweis des Jodes in Haaren". Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.

13. A. Benedicenti, „Beitrag zur Pharmakologie der Pankreassekretion". Cit. nach Jahresber. f. Tierchem. 34, 1904.

14. Stumpf, „Über die Veränderungen der Milchsekretion unter dem Einfluß einiger Medikamente". Arch. f. klin. Med. 30, 201.

15. Prévost u. Binet, „Influence de médicaments sur la bile“. Revue de médecine de la suisse romande 1888, Nr. 5.

16. F. Berger, „Über die Ausscheidung des Lithiums im Harn und die Spaltung des Lithiumjodides im Organismus“. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 55.

17. Cl. Good, „Eine Experimentalstudie über Lithium“. Cit. nach Jahresber. f. Tierchem. 34, 1904.

18. Erich Herrmann, „Über das Vorkomen von Lithium im menschlichen Organismus“. Pflügers Archiv 109.

19. Monnikendam, „Über Spaltung von Jod- und Bromverbindungen im tierischen Organismus“. Jahresber. f. Tierchem. 16, 1886.

Studien über Präcipitinreaktion und erhitzte Eiweißstoffe.

Von

W. A. Schmidt.

(Aus der chemischen und gerichtschemischen Abteilung der Government School of Medicine, Kairo, Ägypten.)

(Eingegangen am 4. September 1908.)

Inhalt.

Die Prüfung der Frage, welchen Hitzegrad die Eiweißstoffe (Blut- und Muskeleiweiß) in wässeriger Lösung und in trocknem

Zustande vertragen, ohne ihre biologische Reaktionsfähigkeit zu verlieren, ist nicht nur von theoretischem Interesse, sondern auch für die Praxis von Wichtigkeit. Namentlich für die Nahrungsmittelchemie, welche sich der biologischen Eiweißreaktion — der Präcipitinmethode — von Jahr zu Jahr mehr bedient, ist eine genaue Kenntnis dieser Verhältnisse von grundlegender Bedeutung. Aber auch bei gerichtlichen Blut- und Knochenuntersuchungen kommen ab und zu Fälle vor, wo das zu differenzierende Eiweiß nicht mehr im nativen Zustande vorliegt, sondern durch Hitze mehr oder weniger verändert ist.

Es sind besonders zwei Fragen, die im folgenden eingehender behandelt worden sind:

1. Bis zu welcher Temperatur und wie lange dürfen die Eiweißstoffe in wässeriger Lösung erhitzt werden, ohne daß sie die Eigenschaft einbüßen, durch die üblichen Nativ-Präcipitinsera[1]) *gefällt zu werden?*

2. Ist es möglich, durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Eiweißstoffen, welche durch Erhitzen in wässeriger Lösung denaturiert worden sind, spezifische Präcipitine zu erzeugen, welche fähig sind, mit solchem denaturierten Eiweiß kräftiger zu reagieren als das Nativ-Präcipitin es vermag?

Die in dieser Abhandlung angeführten Versuche sind zeitlich nicht in der Reihenfolge angestellt worden, wie ich sie hier der Übersichtlichkeit wegen wiedergebe. Immunisierungsversuche mit erhitztem Muskelpreßsaft bildeten den Ausgang. Nachdem es mir[2]) gelungen war, durch Vorbehandlung von Kaninchen mit durch Berkefeldfilter filtriertem Preßsaft ein kräftiges Präcipitinserum zu erzeugen, welches auf Grund seines Reichtums an Muskeleiweißpräcipitin und gleichzeitig an Bluteiweißpräcipitin dem gewöhnlichen Blutserumpräcipitin für die Zwecke der Fleischdifferenzierung weit überlegen ist, wurden Immunisierungsversuche mit denaturiertem Muskelpreßsaft angestellt, zwecks Erzeugung eines Muskeleiweiß-

[1]) Zum Unterschiede von den später zu erwähnenden Präcipitinen, welche durch Vorbehandlung mit erhitztem Serum erhalten werden können, soll das mit nativem Serum erzeugte Präcipitin als „Nativ"-Präcipitin bezeichnet werden.

[2]) W. A. Schmidt, Über die Erzeugung hochwertiger Muskeleiweiß-Antisera für die Fleischdifferenzierung. Diese Zeitschr. 5, 422, 1907.

Präcipitinserums für die Untersuchung erhitzten Fleisches. Diese Versuche wurden begonnen unter der Voraussetzung der Richtigkeit der Angaben von Graham-Smith, daß Blutserum schon nach 3 Minuten langem Erhitzen auf nur 64° seine biologische Reaktionsfähigkeit völlig einbüßt (s. S. 301). Meine Schlußfolgerung, daß Preßsaft nach fünfmal längerem Erhitzem bei 70° ein ähnliches Schicksal erleiden würde, war daher gerechtfertigt. Als es mir nun gelang, durch Vorbehandlung mit dem erhitzten Preßsaft ein Präcipitin zu erhalten, welches die Injektionssubstanz stark präcipitierte, glaubte ich die Frage gelöst zu haben. Bei vergleichenden Versuchen stellte sich nun aber heraus, daß schon ein normales Preßsaftpräcipitinserum, erhalten durch Vorbehandlung mit nativem Preßsaft, mit dem bei 70° erhitzten Preßsaft kräftig reagierte. Diese Beobachtung veranlaßte die weiteren Versuche, die auch auf Blutserum ausgedehnt wurden, wobei sich ergab, daß die Eiweißstoffe keineswegs so leicht ihre Reaktionsfähigkeit mit einem Nativpräcipitinserum verlieren, als nach den bisherigen, besonders Graham-Smiths Angaben angenommen werden mußte.

Im vorliegenden Teil dieser Abhandlung sollen nur die Versuche mit Blutserum mitgeteilt werden.

Kapitel I.

Über die Thermostabilität der präcipitablen Substanz.

A. Erhitzen von Serum in trockenem Zustande.

Völlig trockenes Bluteiweiß verträgt, wie Nuttall[1]) u. a. gezeigt haben, ein 30 Minuten langes Erhitzen auf 100° ohne die biologische Reaktionsfähigkeit zu verlieren. Dagegen fand Ferrai[2]), daß Temperaturen

von 130° nach einer Stunde
„ 140° „ 20 Minuten
„ 150° „ 10 „
„ 160° „ 5—10 „

die reaktionsfähigen Substanzen des Blutes zerstörten. Dies wurde von

[1]) Nuttall, Blood Immunity and Relationship, Cambridge 1904, S. 120.
[2]) Ferrai, s. Anmerk. 4.

Biondi, Modica, Uhlenhuth und Beumer[1]) bestätigt. Leider besagen letztere Angaben nur, wann eine völlige Zerstörung eintritt; direkte Angaben darüber, bis zu welcher Temperatur und Erhitzungsdauer sich das Eiweiß noch reaktionsfähig erweist, scheint Ferrai nicht gemacht zu haben. (Das Original war mir nicht zugänglich.)

Aus Versuchen Löfflers[2]) geht hervor, daß getrocknetes Hühnereiweiß, auch Blut, nach $^1/_2$stündigem Erhitzen bei 150° noch fähig ist, im Tierkörper Präcipitine hervorzurufen, welche nicht nur das auf 150° erhitzte, sondern auch unerhitztes Eiweiß präcipitieren.[3]) Ob das bei 150° erhitzte Eiweiß aber noch mit einem durch Vorbehandlung mit unerhitztem Eiweiß erzeugten Präcipitinserum — ich nenne es hier und im folgenden kurz Nativpräcipitin — reagierte, hat Löffler nicht angegeben. Nach den Befunden Ferrais wäre dies

[1]) Uhlenhuth u. Beumer, Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1903, H. 5 u. 6. — Uhlenhuth, Das biologische Verfahren usw., Jena 1905, S. 72. — Die Arbeiten von Ferrai, Biondi und Modica sind hier zitiert; die Originale standen mir nicht zur Verfügung.

[2]) Löffler, Über ein neues Verfahren für die Gewinnung von Antikörpern. Deutsche med. Wochenschr. 1904, 1913. — Siehe auch S. Costamagna, Giornale d. R. di medicina di Torino. 68, H. 5 u. 6; eine Bestätigung der Löfflerschen Angaben. (Letzteres Original war mir nicht zugänglich.)

[3]) Löffler empfiehlt das Verfahren für die Gewinnung von Präcipitinen für die Blutdifferenzierung; es gestattet, nach Löffler, unbedenklich Leichenblut zu verwenden, da dieses ja durch das trockene Erhitzen keimfrei gemacht wird.

Wenn das bei 150° erhitzte Blut wirklich imstande sein sollte, hochwertige (Nativ-) Präcipitine zu erzeugen, was aber schon wegen der Schwerlöslichkeit (siehe folgende Seite) und der dadurch sicherlich bedingten langsameren Resorption des injizierten Breis etwas zweifelhaft ist —, so würde uns in einer Beziehung sehr geholfen sein. Denn frisches Menschenblut ist nicht allenthalben leicht erhältlich, Leichenblut schon eher. Wenn die Leiche noch so frisch ist, daß das dem Herz und den Arterien entnommene Blut noch koaguliert, so können wir, wie ich dies seit Jahren tue, das abgeschiedene, durch Berkefeldfilter keimfrei filtrierte Serum anstandslos verwenden, ohne daß die damit injizierten Tiere darunter leiden. (Siehe auch Ziemke, Nuttall.) Ich habe von 2 Stunden alten Leichen auf diese Weise noch 500 bis 800 ccm klares, tadelloses Serum erhalten. Meistens aber ist bei den Leichen schon Koagulation eingetreten, bzw. das entnommene Blut bleibt flüssig und scheidet kein Serum ab; eine Filtration ist daher unmöglich. In solchen Fällen würde uns nun das Löfflersche Verfahren, wo das ganze Blut einfach getrocknet und dann durch Erhitzen keimfrei gemacht werden kann, große Dienste leisten. — Ich beabsichtige vergleichende Immunisierungsversuche mit filtriertem Serum und mit bei 150° erhitztem Blut gelegentlich vorzunehmen.

eigentlich ausgeschlossen, denn nach diesem Forscher wird die Reaktionsfähigkeit schon nach 10 Minuten langem Erhitzen bei 150° zerstört.

Folgende Versuche wurden von mir hierüber angestellt:

Vollkommen trockenes, fein pulverisiertes Pferdeserum wurde in kleinen, dünnen Glastuben eingeschmolzen und (am Thermometer befestigt) im Paraffinbade (Paraffinum liquidum) bei 110°, 130° und 150° erhitzt. Das erhitzte Serum wurde dann in der Reibschale mit NaCl-Lösung verrieben und die abfiltrierte klare Lösung auf ihre Reaktionsfähigkeit geprüft. Das Ergebnis war wie folgt:

Ein 2stündiges Erhitzen bei 110° schien die Reaktionsfähigkeit, wie ein quantitativer Vergleich mit unerhitztem Serum zeigte, gar nicht oder nur in äußerst geringem Maße zu beeinflussen. Die Reaktion trat beim erhitzten Serum ebenso prompt und intensiv ein wie beim unerhitzten, die Präcipitatmenge war bei ersterem vielleicht etwas geringer, doch lag dies möglicherweise daran, daß das erhitzte Serum sich nicht ganz so vollständig gelöst hatte wie das unerhitzte.

Bei dem höher erhitzten Serum war wegen der Schwerlöslichkeit desselben ein genauer quantitativer Vergleich seiner Reaktionsfähigkeit nicht mehr möglich. Serum, welches $^1/_2$ Stunde bei 130° erhitzt worden war, löste sich indessen noch ziemlich gut. Die Lösung wurde nach Zusatz von Präcipitin sofort stark getrübt und lieferte einen voluminösen Niederschlag. Nach 1stündigem Erhitzen bei 130° war das Serum schon schwerer löslich geworden, doch erhielt ich auch mit diesem — im Gegensatz zu der Angabe von Ferrai — eine verhältnismäßig kräftige Reaktion. Nach der Menge des Niederschlages war sie etwa halb so stark wie bei dem vorigen Versuch (geringerer Eiweißgehalt!). Die weiteren Versuche mit Serum, welches $^1/_2$ und 1 Stunde lang bei 150° erhitzt worden war, ergaben jedoch ein negatives Resultat. Das Serum war infolge des Erhitzens sehr schwer löslich geworden. Um eine möglichst konzentrierte Lösung zu erhalten, wurde das Serum 24 Stunden und länger mit der (sterilen) NaCl-Lösung in Berührung gelassen; die Lösungen schäumten ziemlich stark und erwiesen sich auch bei den chemischen Eiweißproben (Essigsäure-Ferrocyankalium) als genügend eiweißhaltig, etwa so stark wie eine 1:400-Verdünnung von flüssigem Serum. Trotz

dieses für die Präcipitinreaktion mehr als hinreichenden Eiweißgehalts, brachte ein hochwertiges Präcipitinserum nicht die geringste sichtbare Reaktion hervor. Die Lösungen blieben, auch nach 24 Stunden beobachtet, unverändert.[1])

Wir sehen somit, daß trockenes Serum ein 2stündiges Erhitzen bei 110° verträgt, ohne daß die präcipitable Substanz darunter merklich leidet, auch nach 1stündigem Erhitzen bei 130° bleibt das Serum noch in genügendem Maße reaktionsfähig, um eine Differenzierung desselben zu ermöglichen. Die geringere Reaktionsfähigkeit des 130°-Serums ist aber nicht, wie ich anfangs glaubte, allein eine Folge der Schwerlöslichkeit desselben, d. h. des geringeren Eiweißgehalts der erhaltenen Lösungen, sondern auch einer, wenn auch nur mäßigen Veränderung der präcipitablen Substanz zuzuschreiben. Denn ein besonderer Versuch zeigte, daß die Lösungen des 130°-Serums langsamer gefällt wurden als Lösungen von unerhitztem Serum von ungefähr gleicher Eiweißkonzentration. Obwohl die spezifische Trübung auch in den Lösungen des erhitzten Serums prompt eintrat, verzögerte sich die Flockenbildung merklich, namentlich bei dem 1 Stunde lang auf 130° erhitzten Serum. Wie sich aus folgendem Abschnitt ergibt, ist diese Verzögerung der Flockenbildung eine charakteristische Eigenschaft des durch Hitze veränderten, aber noch reaktionsfähigen Eiweißes.

Was das bei 150° erhitzte Serum anlangt, so zeigen die Resultate, daß hier die präcipitable Substanz schon zu stark verändert ist, um durch Nativpräcipitin gefällt oder auch nur getrübt zu werden. In Anbetracht des obenerwähnten Befundes Löfflers, daß das durch Vorbehandlung mit dem 150°-Serum erzeugte Präcipitin nicht nur die Lösung der Injektionssubstanz, sondern auch unerhitztes Eiweiß fällte, ist mein negatives Resultat auffällig, denn auf Grund dieser Angabe Löfflers hätte man auch das umgekehrte erwarten

---

[1]) Auch Lösungen, die nach 24stündigem und noch längerem Einwirken einer mit 1‰ Soda versetzten NaCl-Lösung erhalten worden waren, ergaben ein negatives Resultat.

Das 70°-Präcipitin (s. S. 317ff.) verursachte in den Lösungen des 150°-Serums eine sehr schwache, aber immerhin deutliche Trübung. Zur Niederschlagsbildung kam es nicht.

sollen, nämlich eine, wenn auch nur geringe Reaktion des 150°-Serums mit Nativ-Präcipitin. Der scheinbare Widerspruch ist indessen, wie im Kapitel IV, S. 344ff. gezeigt werden soll, an der Hand anderer ähnlicher Befunde einigermaßen verständlich.

B. Der Einfluß des Erhitzens vom Serum in wässeriger Lösung.

Weit wichtiger als die vorhin erörterte Frage ist die, welche Veränderung die Eiweißstoffe erleiden, wenn sie in Lösung — als flüssige Sera bzw. als Verdünnungen derselben — erhitzt werden. Von Nuttall[1]) sind hierüber einige Daten aus der Literatur gesammelt worden. Ich gebe seine Tabelle hier in der Übersetzung wieder:

Tabelle 1.

Der Einfluß des Erhitzens auf die präcipitable Substanz.

Substanz erhitzt	Erhitzungstemperatur		Bemerkungen	Autor
	zerstört bei	verträgt		
Aalserum . . .	80°	58°	Jedoch geringere Reaktion	Tchistoritch, 1899
Hühnereiweiß	—	56°	½ Std., nicht merkl. beeinflußt	Meyers, 1900
Rind- und Schafserumglobulinlösung . . .	—	56°	½ Std., nicht merkl. beeinflußt	Meyers, 1900
Hühnerserum .	—	70°	½ Stunde	Bordet, 1901
Eiweißhalt. Urin	—	58°	2 Stunden	Leclainche u. Vallée, 1901
Milch	100°, ½ Std.	—	Keine Reaktion	Schütze
Milch	—	100°	½ Std., reagierte noch	Müller
Eiereiweiß, verd.	78°, 1—1½ Std.	—	Keine Reaktion	Eisenberg, 1902
Serum, verd. 1:100	100°, 5 Min.	55°	½ Std., ohne Einfluß	Nuttall, 1901
Serum, verd. 1:10	65°, 24 Std.	60°	4 Tage, ohne Einfluß	Linossier und Lemoine, 1902

Diese wohl mehr auf gelegentlichen Beobachtungen beruhenden Angaben der verschiedenen Autoren lassen kaum eine bestimmte Schluß-

[1]) Nuttall, Blood Immunity and Relationship, S. 117.

folgerung zu; die Versuche sind unvollständig und nicht unter gleichen Bedingungen ausgeführt worden, auch widersprechen sich die Angaben zum Teil. Auf Veranlassung Nuttalls wurden nun von Graham-Smith[1]) systematische Untersuchungen zur Klärung der Frage vorgenommen. Letztere sind meines Wissens die einzigen Versuche, welche direkt den Zweck verfolgten, die Grenze der Thermostabilität des Blutserums zu ermitteln. Graham-Smith erhitzte unverdünntes Rinderserum in 1 ccm-Tuben 3 Minuten lang auf Temperaturen zwischen 40 und 75° im Wasserbade. Das erhitzte Serum wurde 1:21 in Kochsalzlösung gelöst und mit Rinderpräcipitinserum geprüft. Die Reaktionsfähigkeit, die Menge des erhaltenen Niederschlages, wurde nach Nuttalls quantitativem Verfahren bestimmt. Graham-Smiths Resultate sind in folgender Tabelle wiedergegeben:

Tabelle 2.

Normales Rinderserum, unverdünnt, 3 Minuten lang erhitzt.
(Resultate von Graham-Smith.)

Temperatur	Niederschlagsmenge in %	Temperatur	Niederschlagsmenge in %
Unerhitzt	100	61°	71
40°	100	62°	71
45°	100	63°	46
50°	100	64°	0
55°	85	65°	0
56°	85	66°	0
57°	85	67°	0
58°	82	68°	0
59°	74	69°	0
60°	71	70°	0
		75°	0

Die Niederschlagsmenge blieb also dieselbe bis zu 50°; von 55 bis 62° wurde schon eine Abnahme der Reaktionsfähigkeit beobachtet, die beim 63°-Serum noch ausgeprägter war. Von 64° an reagierte das Serum überhaupt nicht mehr. Nach den Befunden dieses Autors genügt also ein 3 Minuten langes Erhitzen bei 64°, um die Reaktionsfähigkeit eines Serums völlig zu zerstören.

Es seien hier noch folgende diesbezügliche Angaben anderer Autoren hinzugefügt: Obermeyer und Pick[2]) erwähnen, daß die Reaktions-

[1]) Graham-Smith, The Biological or Precipitin Test for Blood considered mainly from its medico-legal aspect. Journ. of Hygiene 3, 356, 1903.

[2]) Obermeyer u. Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1903, 660.

Obermeyer u. Pick teilen nicht mit, ob sie Alkalihydroxyd oder Soda zum Alkalisieren verwandten. Wie spezielle Versuche, die ich über

fähigkeit eines Rinderserums, welches (bei leicht alkalischer Reaktion) 1/2 Stunde bei 70° erhitzt worden war, eine starke Abschwächung erlitten hatte. Nach v. Horn[1]) werden bei 50 bis 60° sowohl die Eiweißlösungen wie besonders die Präcipitine geschädigt.

Eigene Versuche.

Nachdem gelegentliche Versuche mir bewiesen hatten, daß Blutserum eine weit höhere Temperatur und Erhitzungsdauer verträgt, als auf Grund der bisher veröffentlichten Angaben geschlossen werden mußte, wurden von mir ausführliche Untersuchungen hierüber angestellt. Die erhaltenen Resultate stehen nun in beträchtlichem Gegensatz zu den erwähnten Angaben. Nach meinen Befunden kann behauptet werden, daß die präcipitable Substanz eine geradezu hervorragende Widerstandsfähigkeit gegen Hitze besitzt.

Ein 30 bis 60 Minuten langes Erhitzen bei 70° beeinflußt das Serum nach meinen Befunden nur verhältnismäßig wenig, es reagiert noch ausgezeichnet. Erst nach stärkerem Erhitzen wird die Reaktionsfähigkeit erheblicher abgeschwächt, aber selbst nach einstündigem Erhitzen bei 90° noch nicht gänzlich vernichtet: Es gelang mir die Herkunft eines eine Stunde lang bei 90° erhitzten Serums noch mit völliger Sicherheit (mittels Nativpräcipitin!) zu bestimmen.

Die Koagulationstemperatur des Serums steht nur insofern in kausalem Zusammenhang mit der Inaktivierung der

---

die Verminderung der Reaktionsfähigkeit des Serums durch Alkali angestellt habe, zeigen, wird Serum durch Natronlauge bei weitem stärker angegriffen als durch Soda; schon äußerst geringe Mengen von NaOH genügen, um die Reaktionsfähigkeit empfindlich zu schädigen. (Diese Versuche sollen demnächst ausführlicher mitgeteilt werden. Vgl. auch diese Abhandlung, S. 319 u. 324—325.)

An anderer Stelle ihrer Abhandlung drücken sich Obermeyer und Pick über den Einfluß des Erhitzens in folgendem Sinne aus: Läßt man ein (Nativ-)Präcipitinserum auf ein Serum einwirken, das einer Temperatur zwischen 60 bis 70° und darüber ausgesetzt worden ist — eine scharfe Grenze für die „Inaktivierung“ kann nicht gezogen werden —, so ist die Reaktion eine schwächere, und das Präcipitin versagt vollständig, sobald es mit einem gekochten, aber nicht koagulierten Serum zusammengebracht wird.

[1]) v. Horn, Über den Einfluß der Temperatur auf die Präcipitinreaktion (Dissertation 1903). Ref. Biochem. Centralbl. 2, 84, 1904.

präcipitablen Substanz, als das Serum infolge der Koagulation unlöslich und dadurch reaktionsunfähig wird.

Methodik.

Zunächst sollen über die Art des Erhitzens des Serums und die Bereitung der Lösungen desselben genaue Angaben gemacht werden.

Bei den meisten dieser Versuche wurde das Serum (je 10 ccm) in Reagensgläsern im Wasserbade erhitzt, derart, daß das Niveau des Serums sich mindestens 5 cm unter dem Niveau des erhitzten Wassers befand. Die jeweilig angegebene Temperatur konnte also voll auf das Serum wirken. Die Temperatur des Serums wurde noch mittels eines zweiten Thermometers, welches sich im Serum befand und mit welchem dieses häufig umgerührt wurde, kontrolliert. Unter 30 Minuten langem Erhitzen bei z. B. 70° verstehe ich, daß das im Reagensglase befindliche Serum, von dem Zeitpunkte an, wo es die Temperatur des Wasserbades (70°) erreicht hatte, wozu etwa 3 bis 5 Minuten nötig waren, noch volle 30 Minuten länger erhitzt wurde. Die Wasserbadtemperatur mußte, damit die gewünschte Temperatur im Reagensglase erreicht wurde, durchschnittlich 1° höher gehalten werden. Temperaturschwankungen $\pm$ 1. Nach dem Erhitzen wurde das Serum unter dem Wasserstrahl abgekühlt.

Das Serum wurde erhitzt in unverdünntem Zustande, in 1 : 1 und in 1 : 10-Verdünnungen. Für die Verdünnungen, sowie für die Bereitung der zu untersuchenden Lösungen des Serums wurde durchweg 0,8%ige NaCl-Lösung verwendet. Das Erhitzen von unverdünntem Serum bietet den Nachteil, daß die koagulierte Masse nicht mehr ganz in Lösung geht. 10 Minuten 70°-Serum löst sich noch vollständig, 30 Minuten 70°-Serum nur zum Teil. Infolgedessen wurde das Serum meistens in 1 : 1-Verdünnung erhitzt. 30 Minuten 70°-Serum (1 : 1 verdünnt) ist eine dickflüssige, homogene, noch pipettierbare Masse, die in NaCl-Lösung vollständig löslich ist, 60 Minuten 70°-Serum ist nicht mehr ganz löslich; dasselbe gilt erst recht für das auf höhere Temperaturen erhitzte Serum. Während vom unerhitzten und leichter erhitzten Serum für die Präcipitinreaktion 1 : 100-Lösungen (bezogen auf unverdünntes Serum) hergestellt wurden, war es bei den stärker erhitzten, wegen der Schwerlöslichkeit des Koagulums natürlich ausgeschlossen, eine Lösung von bestimmtem Eiweißgehalt zu erzielen. Immerhin genügt hier die Feststellung, ob das in Lösung gehende Eiweiß überhaupt noch reaktionsfähig ist. In diesen Fällen wurde das Koagulum im Erlenmeyer mit 50 ccm NaCl-Lösung übergossen und die Lösung nach 10 bis 15 Minuten durch Papier filtriert.

Der Zusatz (vor dem Erhitzen) von geringen Mengen von Na_2CO_3-Lösung vermindert die Koagulation erheblich, der Serumbrei bleibt dünnflüssiger und geht leichter in Lösung. Doch hat das Na_2CO_3, wie an anderer Stelle gezeigt werden soll, einen recht nachteiligen Einfluß auf

den Ausfall der Präcipitinreaktion (siehe Seite 319); aus diesem Grunde wurde der Zusatz vermieden.

Um zu prüfen, ob Lösungen von Serum (z. B. 1 : 10) beim Erhitzen stärker angegriffen werden als unverdünntes oder 1 : 1 verdünntes, wurden auch solche Versuche ausgeführt.

Für die meisten Versuche verwendete ich durch Berkefeldfilter filtriertes Pferdeserum, doch sind sie in gleicher Weise mit Seren anderer Herkunft (Rind, Mensch) wiederholt worden.

Die Präcipitinröhrchen wurden mit 2 ccm der Lösungen gefüllt und mit 10 Tropfen (ca. 30 = 1 ccm) des Präcipitinserums versetzt. Die Röhrchen hatten alle die gleiche, etwa 6 mm lichte Weite. Die Höhe des Präcipitates, welches sich am nächsten Tage gewöhnlich gut abgesetzt hatte, konnte daher annähernd als quantitatives Maß für die Stärke der Reaktionen gelten. Ich wählte für diese Versuche (in den Fällen, wo eine bestimmte Konzentration der Lösungen möglich war) 1 : 100-Verdünnungen, also verhältnismäßig konzentrierte Lösungen aus dem Grunde, um mehr Präcipitat zu erhalten und dadurch den Vergleich zu erleichtern; deshalb auch der beträchtliche Präciptinzusatz.

Bei allen Versuchen wurden Kontrollen angestellt, auch da, wo dies nicht extra vermerkt ist. Wurde erhitztes Pferdeserum untersucht, so wurde in gleicher Weise ein artfremdes Serum (meistens Rinderserum) mit erhitzt. Die Lösung des letzteren mußte nach Zusatz des Pferde-Präcipitinserums — auch nach 24 Stunden beobachtet — unverändert bleiben. Ferner war es notwendig, festzustellen, daß in keiner der Pferdeserumlösungen nach Zusatz von normalem Serum eine Veränderung eintrat.

Jeder Versuch hatte also zwei Kontrollen. Diese waren schon aus dem Grunde dringend geboten, weil die meisten Lösungen von erhitztem Serum an sich mehr oder weniger opalescent sind. Sehr geringe Wirkungen des Präcipitins (Trübungen), zu Anfang der Reaktion, durften daher als solche nur nach dem Vergleich mit den Kontrollen verzeichnet werden. Doch wurde die Beurteilung der Reaktionen durch die Opalescenz der Lösungen, abgesehen von einigen Ausnahmen, nur wenig beeinträchtigt. Um das Auftreten bakterieller Trübungen zu verhindern, wurde möglichst steril gearbeitet.

Sämtliche Versuche sind bei Zimmertemperatur ausgeführt worden; die Röhrchen wurden nach dem Präcipitinzusatz nicht umgeschüttet.

Über den Titer der verwendeten Präcipitinsera wird unten noch ausführlicher die Rede sein.

Präzipitinversuche mit dem erhitztem Serum.

Es sollen zunächst einige Versuche erwähnt werden, die zwecks Prüfung der Frage vorgenommen wurden, von welcher Erhitzungstemperatur an sich eine Abnahme der Reaktionsfähigkeit des Serums wahrnehmen läßt. Diese Versuchsreihe, die zugleich eine Nachprüfung der Angaben Graham-Smiths sein sollten, wurde in meinem Laboratorium von Herrn W. M. Colles ausgeführt. Unverdünntes Menschenserum wurde (je 1 ccm) in dünnen Gläschen eingeschmolzen und diese, am Thermometer befestigt, im Wasserbade 10 Minuten lang (Graham-Smith erhitzte nur 3 Minuten) bei verschiedenen Temperaturen erhitzt. Je 1 ccm von 1 : 100 Lösungen des erhitzten Serums wurden dann mit 10 Tropfen Präcipitinserum versehen.

In den Lösungen des auf 40, 50, 55, 60 und 65° erhitzten Serums war ein Unterschied in der Intensität der Reaktion, verglichen mit 1 : 100 Lösung von unerhitztem Serum, nicht zu bemerken. Bei den Lösungen des auf 68° und 70° erhitzten Serums war — obgleich hier die Trübung fast ebenso schnell und intensiv eintrat wie bei den anderen — eine deutliche Verzögerung der Flockenbildung, sowie der Senkung der Flocken wahrzunehmen. Die Menge des Niederschlags war, am nächsten Tage beobachtet, indessen in allen acht Röhrchen die gleiche. Eine Verminderung der Reaktionsfähigkeit konnte also selbst bei dem 10 Minuten auf 70° erhitzten Serum nicht beobachtet werden, obwohl, wie erwähnt, eine Verzögerung der Reaktion eintrat. Gleiche quantitative Versuche mit Serum, unverdünnt bei 75°, 80° und 85° 10 Minuten lang erhitzt, konnten wegen der Schwerlöslichkeit desselben nicht durchgeführt werden. Daß das auf diese Temperaturen erhitzte Serum aber noch gut reagiert, geht aus den folgenden Angaben hervor.

Die folgenden Versuche wurden nun mit Serum angestellt, welches, a) mit dem gleichen, b) mit dem 9fachen Volum NaCl-Lösung verdünnt, erhitzt wurde. Die Erhitzungsdauer betrug 30, bzw. 60 Minuten; erhitzt wurde auf 70, 75, 80, 85, 90 und 100°.[1])

[1]) Das Erhitzen bei 100° ist so zu verstehen, daß das Serum der Temperatur kochenden Wassers ausgesetzt wurde. Das Serum erreichte daher nicht ganz 100°.

Quantitative Vergleiche sind namentlich bei dem in 1 : 10 Verdünnung erhitzten Serum möglich, denn bei dieser Verdünnung tritt keine Koagulation ein; es konnten daher bestimmte Konzentrationen (1 : 100 und 1 : 50) eingehalten werden.[1])

Von dem 1 : 1 verdünnten Serum ging nur das 30 Minuten lang auf 70° erhitzte noch vollständig in Lösung; von dem länger und höher erhitzten Serum wurden, wie oben beschrieben, empirische Lösungen bereitet. Die Resultate dürfen bei letzteren Versuchen also nicht direkt in quantitativer Beziehung verglichen werden; die Lösungen fallen naturgemäß um so verdünnter aus, je länger und höher das Serum erhitzt worden ist. Die schwächeren Reaktionen sind hier daher nicht allein einer geringeren Reaktionsfähigkeit, sondern auch dem geringeren Eiweißgehalt zuzuschreiben. Sämtliche untersuchten Lösungen schäumten stark und erwiesen sich bei den chemischen Eiweißproben als genügend eiweißhaltig.

Es seien hier noch folgende Bemerkungen mit Bezug auf die untersuchten Lösungen zugefügt. Die des in 1 : 1 Verdünnung erhitzten Serums waren eigentlich nicht trübe, sondern nur mehr oder weniger opalescent; das in 1 : 10 Verdünnung erhitzte Serum zeigte im Verhältnis zur angewandten Temperatur eine zunehmende Opalescenz. Die für die Präcipitinversuche hergestellten weiteren Verdünnungen des (in 1 : 10 Verdünnung erhitzten) Serums zeigten diese Opalescenz naturgemäß in bedeutend geringerem Masse. Beispielsweise waren die Lösungen des 60 Minuten bei 80° erhitzten Serums so klar (nur schwach opalescent), daß die geringste Wirkung des Präcipitins sofort wahrgenommen werden konnte. Nur die von dem bei 100° erhitzten Serum bereiteten Lösungen waren sehr opalescent, mitunter trübe, etwa wie verdünnte Milch[2]). Es

[1]) Die beim Erhitzen eintretende Verdunstung wurde berücksichtigt.

[2]) Serum wird durch Erhitzen nicht immer gleichmäßig beeinflußt. Bei manchen Seren (auch gleicher Art) tritt die Koagulation leichter ein, und die in 1 : 10 Verdünnung erhitzten Lösungen sind opalescenter als bei anderen. Es ließ sich direkt nachweisen, daß dies mit der natürlichen Alkalescenz des Serums zusammenhängt, denn dasjenige Serum, welches bei vergleichenden Versuchen leichter koagulierte und die opalescenteren Lösungen ergab, war immer das weniger alkalische. Die Alkalescenz schien mir auch von dem Alter des Serums abhängig zu sein. Ich glaube beobachtet zu haben, daß längere Zeit (mehrere Wochen und länger) aufbewahrtes Serum alkalischer war, weniger leicht koagulierte und beim Erhitzen in 1 : 10 Verdünnung klarer blieb als frisches Serum. Ein Grund dieser Zunahme der Alkalescenz mag der sein, daß das Serum bei dem längeren Aufbewahren vielleicht Spuren von Glas löst; in der Hauptsache werden wir aber wohl geringfügige Zersetzungen des Serums dafür verantwortlich machen müssen.

Nach Zusatz auch nur einer Spur von Soda bleiben die (in 1 : 10

wurden daher (auch von dem 90°-Serum) kräftig zentrifugierte Lösungen verwendet. Die anfangs erwartete Komplikation, daß diese auch jetzt noch nach längerem Stehen (24 Stunden) von selbst einen Bodensatz absondern würden, trat jedoch nicht ein. Besonders bei diesen Versuchen waren die Kontrollen (siehe oben) ganz unentbehrlich.

Tabelle 3.
Präzipitinreaktion mit erhitztem Pferdeserum.

Das Serum wurde in 1 : 1 und 1 : 10 Verdünnung erhitzt; je 2 ccm der Lösungen wurden mit 10 Tropfen (ca. 1/3 ccm) Nativ-Präcipitin versetzt. (Die Zahlen geben die nach 24 Stunden abgelesene Höhe des Niederschlags an.)

Lösungen von in 1 : 1 Verd. erhitztem Serum	Niederschlagsmenge	Lösungen von in 1 : 10 Verd. erhitztem Serum	Niederschlagsmenge
1 : 100 unerhitzt. Serum	ca. 10 mm	1 : 100 unerhitzt. Serum	ca. 10 mm
1 : 100 30 Min. 70° „	„ 10 „	1 : 100 30 Min. 70° „	„ 7 „
Lös. v. 60 „ 70° „	„ 7 „	1 : 100 60 „ 70° „	„ 7 „
„ „ 30 „ 75° „	„ 5 „	1 : 100 30 „ 75° „	„ 5 „
„ „ 60 „ 75° „	„ 4 „	1 : 50 60 „ 75° „	„ 8 „
„ „ 30 „ 80° „	„ 4 „	1 : 50 30 „ 80° „	„ 4 „
„ „ 60 „ 80° „	„ 4 „	1 : 50 60 „ 80° „	„ 4 „
„ „ 30 „ 85° „	„ 3 „	1 : 50 30 „ 85° „	„ 3 „
„ „ 60 „ 85° „	ca. 2—3 mm	1 : 50 60 „ 85° „	„ 2 „
„ „ 30 „ 90° „	„ 1—2 „	1 : 50 30 „ 90° „	ca. 1—2 mm
„ „ 60 „ 90° „	„ 1—2 „	1 : 50 60 „ 90° „	„ 1—2 „
„ „ 30 „ 100° „	0	1 : 50 30 „ 100° „	0

Die Lösungen des in 1 : 1 Verdünnung erhitzten Serums hatten vom 75°-Serum ab (nach der Salpetersäurekochprobe) einen geringeren Eiweißgehalt als die 1 : 50 Lösungen des in 1 : 10 Verdünnung erhitzten Serums.

Verdünnung erhitzten) Serumlösungen viel klarer. Doch wurde dieser Zusatz aus dem Grunde möglichst vermieden, weil die Reaktionsfähigkeit durch das Alkali stark beeinträchtigt wird. (Vgl. Kap. III.)

[Die natürliche Alkalescenz des Blutserums berechnet sich nach den Untersuchungen von v. Rigler (Centralbl. f. Bakt. 30, 823, 862, 913, 988) zu etwa 1/28 normal. Vgl. aber Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre I. 309 über diffusibles und nicht-diffusibles (an Eiweiß gebundenes, nicht ionisiertes) Alkali.]

Anmerkung bei der Korrektur: Über die Zunahme der Alkalescenz beim Älterwerden des Serums. Siehe die soeben erschienene Abhandlung von E. Seligmann. Diese Zeitschr. 10, 431, 1908.

Die Resultate der Tabelle.

Die Versuche zeigen, wie vorzüglich das erhitzte Serum noch durch Nativ-Präcipitin gefällt wird. Die Höhe des Niederschlags gibt ein annähernd korrektes Bild von der Intensität der erhaltenen Reaktionen. Betrachten wir zunächst die Resultate derjenigen Versuche, welche wegen der identischen Eiweißkonzentration quantitativ vergleichbar sind.

Wir sehen, daß das in 1 : 1 Verdünnung 30 Minuten lang bei 70° erhitzte Serum dieselbe Präcipitatmenge liefert, wie das unerhitzte; eine wahrnehmbare Verminderung der Fällbarkeit hat also nicht stattgefunden. Versuch 2, Spalte 2, zeigt, daß Serum (unter sonst gleichen Bedingungen) in 1 : 10 Verdünnung erhitzt, aber schon merklich beeinflußt wird, denn das Präcipitat ist hier um 30% geringer. Durch stärkeres Erhitzen nimmt die Reaktionsfähigkeit graduell ab. Zwischen dem 1/2 und 1 Stunde lang erhitzten Serum ist ein namhafter Unterschied eigentlich nicht vorhanden.

Hervorzuheben mit Bezug auf den Verlauf der Reaktionen ist eine sehr charakteristische Eigenschaft des erhitzten Serums; dieses reagiert bedeutend langsamer als unerhitztes, und zwar um so langsamer, je länger es erhitzt wurde. Dies tritt namentlich bei dem in 1:10 Verdünnung erhitzten Serum hervor. Die spezifischen Trübungen treten nach Zusatz des Präcipitins zwar noch recht prompt ein, die Flockenbildung wird aber in ausgesprochener Weise verzögert. Bei dem 30 Minuten lang auf 70° in 1 : 1 Verdünnung erhitzten Serum war diese Verzögerung noch geringfügig, nach 15 Minuten waren schon Flocken sichtbar (beim unerhitzten etwa nach 5 bis 10 Minuten); bei dem in gleicher Weise in 1 : 10 Verdünnung erhitzten trat die Flockenbildung dagegen erst nach 30 Minuten, beim 80° bis 90°-Serum gewöhnlich erst nach mehreren Stunden ein. Während also bei der Reaktion mit unerhitztem Serum das Reaktionsprodukt sich schnell und meistens vollständig zu Boden senkt, wodurch die obenstehende Flüssigkeit spätestens nach einigen Stunden klar wird, ist bei der Reaktion mit dem (höher) erhitzten Serum die obenstehende Flüssigkeit auch am nächsten Tage noch nicht geklärt, ja, bei dem in 1 : 10 Verdünnung erhitzten selbst nach 48 Stunden noch stark getrübt. Es geht

hieraus hervor, daß das Präcipitin sich mit dem erhitzten Eiweiß zwar noch leicht zu verbinden vermag, wodurch die Trübung entsteht, daß aber die Flockenbildung nur schwer und unvollständig vor sich geht. Die Präzipitatbildung wird dadurh enorm verzögert, und vollständig wird das Reaktionsprodukt überhaupt nicht abgeschieden. (Vgl. die Versuche unten mit 90°-Serum.)

Die Trübungen waren dagegen sofort oder nach wenigen Minuten deutlich erkennbar, in dem 70°- und 75°-Serum entwickelten sich schon innerhalb einiger Minuten dicke Wolken; der ganze Röhreninhalt war stark getrübt. Bei dem höher erhitzten Serum verzögerten sich auch die Trübungen, doch war auch hier nach 5 bis 10, höchstens nach 15 Minuten, die Reaktion sicher zu erkennen.

Interessant ist die Tatsache, daß Serum selbst nach einstündigem Erhitzen bei 90° seine biologischen Eigenschaften noch in genügendem Maße beibehält, daß eine Differenzierung mittels Nativ-Präcipitin möglich ist. Als Beleg für diese Angabe möchte ich noch folgende besonderen Versuche mitteilen, die zugleich den Verlauf der Reaktionen des höher erhitzten Eiweißes schildern:

Je 5 ccm Menschen-, Rinder-, Schaf- und Pferdeserum (von diesem zwei Proben verschiedenen Alters) wurden, mit dem gleichen Volum NaCl-Lösung verdünnt, in Reagensgläsern eine volle Stunde lang bei 90° erhitzt. Das Serum wurde dabei ab und zu umgerührt. Die koagulierten Sera wurden dann mit 50 ccm NaCl-Lösung übergossen und die Lösungen bald darauf abfiltriert. Diese fünf Lösungen ließ ich mir numeriert zur Differenzierung übergeben. Je 2 ccm derselben wurden mit 10 Tropfen Pferde-Präcipitinserum versetzt; zum Vergleich hatte ich eine Kontrollserie der fünf Lösungen mit normalem Serum beschickt. Nach etwa 15 Minuten war in Röhrchen 1 und 5 eine deutliche, wenn auch noch schwache Trübung wahrnehmbar, die nach einer Stunde an Intensität zugenommen hatte. Nach 3 Stunden wurden in diesen beiden Röhrchen feine Flöckchen sichtbar, die sich schon zum Teil zu Boden gesenkt hatten, und nach 7 Stunden waren etwa 1 mm hohe Präzipitate vorhanden. Die Flöckchen hatten sich indessen noch nicht vollständig abgeschieden, der Niederschlag hatte, am nächsten Morgen beobachtet, noch um ein geringes zugenommen, jetzt war die überstehende Flüssigkeit aber einigermaßen geklärt (vgl. unten). Die Röhrchen 2, 3 und 4, sowie die Kontrollen, blieben, auch nach 24 Stunden beobachtet, gänzlich unverändert. Röhrchen 1 und 5 enthielten somit Pferdeserum; die Diagnose bot also keine Schwierig-

keit, die Reaktionen waren in der Tat so ausgeprägt, daß auch ein Sachunkundiger sie auf den ersten Blick hätte erkennen können.

Ein gleicher Differenzierungsversuch wurde auch mit Seren angestellt, welche in 1 : 10 Verdünnung 1 Stunde lang bei 90° erhitzt waren. Von diesen wurden 1 : 50 Lösungen bereitet, sie waren etwas trübe und wurden vorsichtshalber zentrifugiert. Auch hier, wo das Serum der stärksten Probe, der Erhitzung in verdünnter Lösung ausgesetzt war, gelang die Erkennung des Pferdeserums in zuverlässiger Weise. Die spezifische Trübung war schon nach 15 Minuten erkennbar, ein deutlicher Niederschlag konnte hier indessen erst nach 5 bis 6 Stunden wahrgenommen werden. Der Niederschlag hatte am nächsten Morgen eine Höhe von etwa $1^1/_2$, nach 48 Stunden ca. 2 mm. Die Flüssigkeit war auch jetzt noch stark getrübt, das Reaktionsprodukt hatte sich also selbst nach 48 Stunden noch nicht vollkommen abgeschieden. Die artfremden Sera und die Kontrollen blieben während dieser Beobachtungszeit, wie oben, unverändert. (Ich erinnere daran, daß möglichst steril gearbeitet wurde.) Nach 48 Stunden war allerdings in diesen Röhrchen ein hauchartiger Bodensatz (spontane Abscheidung) vorhanden, der aber keineswegs mit den spezifischen Reaktionen verwechselt werden konnte. Überdies war das Resultat ja schon nach spätestens 6 Stunden, bei obigem Versuch schon nach 3 Stunden völlig sichergestellt, und während dieses Zeitraumes fand in den Kontrollen auch nicht die geringste Veränderung statt.[1])

[1]) Soeben ist eine Arbeit von O. Weidanz und K. Borchmann erschienen: „*Vergleichende Untersuchungen über die praktische Verwertbarkeit der Präcipitinreaktion und der Komplementbindungsmethode zum Nachweis von Pferdefleisch*", Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt 28, 477, 1908. In dieser umfassenden, sorgfältigen Studie sind auch Versuche mit erhitzten Würsten mitgeteilt worden. Die Resultate sind, mit meinen obenerwähnten Befunden verglichen, interessant. Weidanz und Borchmann untersuchten u. a. Pferdemettwürste, welche heiß geräuchert (1 bis 2 Stunden bei 70 bis 90° über offenem Feuer) und darauf 6 bezw. 15 Minuten lang in siedendem Wasser gebrüht waren. Es gelang diesen Autoren, mit den heiß geräucherten und auch mit den nachträglich 6 Minuten lang gekochten Würsten eine deutliche Präcipitinreaktion zu erhalten. [Die Reaktionen verliefen indessen langsamer als bei den rohen Würsten. (Vgl. meine Resultate mit erhitztem Serum)]. Dagegen versagte die Methode bei den heiß geräucherten und nachträglich 15 Minuten lang gekochten Würsten. (Die Komplementbindungsmethode erwies sich bei den vergleichenden Versuchen dieser Autoren der Präcipitation nicht überlegen.)

Für diese Versuche ist natürlich der innere, durch die Hitze weniger angegriffene Teil der Würste verwandt worden. Um nun für den Vergleich mit meinen Befunden einen Anhaltspunkt zu haben, welche Temperatur das Innere der Würste bei dem 6 bzw. 15 Minuten langen Brühen erreicht, stellte ich folgenden Versuch an:

Es ist zweifellos, daß das in verdünnter Lösung erhitzte Serum — wie ja auch vorauszusehen war — stärker verändert wird als das 1 : 1 verdünnte. Es ergibt sich dies schon aus der Tatsache, daß bei ersterem die Reaktionsverzögerung ausgeprägter ist. Aber auch die Präzipitatmenge läßt, wie schon erwähnt, diesen Schluß zu. Es muß bei der Beurteilung der Niederschlagsmenge (Tabelle 3) indessen in Betracht ge-

---

In die Mitte eines 15 cm langen (an beiden Enden offenen) Stückes Schweinewurst (von 4 cm Durchmesser) wurde ein Thermometer gesteckt. Das Stück Wurst wurde dann in siedendes Wasser gehängt, so daß es ganz von diesem bedeckt war. Das Wurstinnere zeigte hierbei folgende Temperaturen:

Anfangstemp.	22°	Nach 12 Min.	77°
Nach 3 Min.	28°	„ 15 „	86°
„ 4 „	34°	„ 18 „	92°
„ 6 „	46°	„ 20 „	95°
„ 8 „	58°	„ 25 „	99 bis 100°
„ 10 „	68°		

Wir sehen hier, daß die Temperatur infolge des schlechten Wärmeleitungsvermögens des Fleisches nur langsam steigt; es ist jedoch überraschend, daß das Innere nach dem 6 Minuten langen Brühen nur 46° erreicht; — bei weiterem Erhitzen steigt die Temperatur aber rapide.

Das negative Resultat mit den 15 Minuten lang gebrühten Würsten führen Weidanz und Borchmann mit Recht darauf zurück, daß das Eiweiß gänzlich unlöslich geworden war. Bei einer Temperatur von 85 bis 90° sind wir aber außerdem — wie aus meinem Versuche hervorgeht — schon so ziemlich an der Grenze der Reaktionsfähigkeit des Eiweißes mit Nativ-Präcipitin angelangt.

(Welcher Temperatur das Wurstinnere bei dem Heißräuchern ausgesetzt wird, müßte noch durch einen entsprechenden Versuch ermittelt werden.)

Bei dieser Gelegenheit sei kurz erwähnt, daß ich bei Versuchen mit über freiem Feuer auf dem Rost gut durchgebratenen Beefsteak sowie mit Kalbsbraten, welcher keine rötliche Farbe mehr zeigte, also ebenfalls gut durchgebraten war, namentlich mit meinem Muskeleiweiß-Präcipitinserum noch recht brauchbare Reaktionen erhielt. Versuche mit Suppenfleisch ergaben indessen ein negatives Resultat. (Siehe auch J. Fiehe, Zeitschr. f. Untersuch. v. Nahr.- u. Genußmitteln, 13, 745; vgl. ferner Baier u. Reuchlin, ibidem 15, 513).

Über Versuche, die von mir zwecks Erforschung der Frage angestellt wurden, ob es gelingt, ebenfalls koagulierte, gänzlich unlöslich gewordene Eiweißstoffe noch zu differenzieren, siehe diese Abhandlung S. 346, Anmerk. 1.

zogen werden, daß die Lösungen des in 1 : 1 Verdünnung (auf 75° und höher) erhitzten Serums einen geringeren Eiweißgehalt hatten, als die 1 : 50 Lösungen des 1 : 10 Serums.

Das auf 100° erhitzte Serum wurde nach Zusatz von Nativ-Präcipitin nicht mehr gefällt, noch konnte eine Trübung mit Sicherheit festgestellt werden. (Auf die Frage, ob das 100°-Serum sich dennoch mit dem Präcipitin verbindet, soll im Kap. IV eingegangen werden.)

Es soll noch auf eine wichtige Tatsache hingewiesen werden, die bei der Wiederholung dieser Versuche in Betracht gezogen werden muß. Es handelt sich um die Wertigkeit und die sonstigen Eigenschaften der verwendeten Präcipitinsera. Schwache Sera reagieren bekanntlich auch mit nativem Eiweiß unter Verzögerung, selbst wenn größere Mengen gebraucht werden. Um so mehr zeigt sich dies bei den Reaktionen mit erhitztem Eiweiß. Nur einigermaßen kräftige Sera sind imstande, die geschilderten Reaktionen auszulösen, doch ist es durchaus unnötig, sehr hochwertige Sera, wie man sie nur ausnahmsweise erhält, zu verwenden. Bei den mannigfachen Nachprüfungen dieser Versuche (die nicht nur mit Pferde-, sondern auch mit Rinder- und Menschenserum vorgenommen wurden) beobachtete ich einigemal, daß die Reaktionen mit höher erhitztem Serum (75° und höher), besonders mit dem in 1 : 10 Verdünnung erhitzten, nicht gelangen, d. h. es trat wohl eine deutliche Trübung ein, aber es kam kaum, bzw. erst sehr spät zur Niederschlagsbildung. Obgleich ein Irrtum bei meinen früheren Versuchsserien eigentlich ausgeschlossen war, nahm ich doch noch eine gründliche Nachprüfung vor. Diese ergab nun ein ganz interessantes Resultat und klärte die gelegentlichen Mißerfolge auf.

Vier Kaninchen (4, 5, 6 und 8) wurden mit Pferdeserum intraperitoneal injiziert; nach der vierten Injektion erwiesen sich die Sera 6 und 8 als genügend hochwertig. Sie verursachten in 1 : 200 Serumverdünnung sofort starke Wolkenbildung, Flocken nach 5 bis 10 Minuten; in 1 : 10000 Serum eine nach wenigen Minuten deutlich sichtbare Reaktion. Die Sera 4 und 5 waren schwächer, sie lieferten nur etwa zwei Drittel der Präcipitatmenge von 6 und 8. Alle vier Tiere wurden 6 Tage

nach der vierten Injektion entblutet und die Sera (nach der Berkefeldfiltration) nun mit erhitztem Serum geprüft. Da das Serum 8 mit Bezug auf natives Serum das hochwertigste war, wurde dieses zunächst verwandt, aber gerade dieses erwies sich am wenigsten reaktionsfähig für erhitztes Eiweiß! Während 1 Stunde lang bei 70° erhitztes Serum noch reichlich (wenn auch langsam) präcipitiert wurde, erhielt ich mit dem bei 75° und höher erhitzten Serum nur Trübungen. Präzipitate kamen erst nach 24 Stunden und später in geringem Maße zustande. Die Versuche mit den Präcipitinseren 6, 4 und 5 (welche mit demselben erhitzten Serum ausgeführt wurden) bestätigten dagegen meine früheren Beobachtungen vollkommen, denn diese drei Sera waren imstande, das erhitzte Serum in der oben angegebenen Weise zu präcipitieren. Die Niederschläge der (schwächeren) Präcipitinsera 4 und 5 waren allerdings geringer und bildeten sich naturgemäß langsamer als die des stärkeren Serums 6. — Also selbst die gegen natives Serum schwächeren Präzipitinsera 4 und 5 waren imstande, erhitztes Serum zu fällen, während das an sich hochwertige Serum 8 dies sonderbarerweise nicht vermochte. Der Unterschied war recht auffällig.

Aus dieser Beobachtung ergibt sich die Tatsache, daß für die Präcipitation von erhitztem Eiweiß durch Nativ-Präcipitinserum nicht allein die Hochwertigkeit desselben in bezug auf natives Eiweiß maßgebend ist, sondern daß auch noch andere, uns bis jetzt unbekannte Eigenschaften mitspielen; und diese Eigenschaften scheint nicht ein jedes, selbst hochwertiges Präcipitinserum zu besitzen.

Immerhin ist ein Verhalten, wie es das Serum 8 zeigte, nach meinen Erfahrungen als Ausnahme zu betrachten. Es wäre von Interesse gewesen, dies Serum nach längerer Vorbehandlung nochmals zu prüfen.

Die in der Tabelle 3 angegebenen Resultate sind die, welche bei der Nachprüfung dieser Versuche mit dem Präcipitinserum 6 erhalten wurden.

Kapitel II.

Über die Thermostabilität des Präcipitins.

Im Anschluß an die vorangegangenen Versuche über die Thermostabilität der präcipitablen Substanz mögen hier noch einige Versuche in bezug auf das Präcipitin mitgeteilt werden. Da die Frage der Thermostabilität des Präcipitins indessen für die Praxis ohne jegliche Bedeutung ist, habe ich mich hier auf nur wenige Versuche beschränkt, und auch diese wurden eigentlich aus anderen Gründen vorgenommen.

Nach Tchistovitch[1]) wird das Präcipitin bei 70° inaktiviert, desgleichen nach Bordet[1]); letzterer gibt an, daß es 65° vertrug, aber geschwächt wurde, Erhitzungsdauer ist nicht angegeben. Linossier und Lemoine[1]) fanden Präcipitinsera nach 48 St. 60° noch reaktionsfähig aber schwächer; nach 24 St. 65° wirkungslos. Eisenberg[1]) fand die Präcipitierfähigkeit nach Erhitzen auf 72° zerstört, Erhitzungsdauer ist nicht erwähnt. L. Michaelis[2]) gibt an, daß ein Rinderserumeuglobulin-Präcipitinserum nach 15 Minuten langem Erhitzen auf 68° seine präcipitierende Kraft völlig verloren hatte. Uhlenhuth[3]) erhitzte 1 Stunde lang auf 60° und fand das Präcipitinserum kaum beeinflußt. Friedberger[4]) erhitzte ein Hammelpräcipitinserum „über eine Stunde" bei 67°, wonach es seine fällende Wirkung eingebüßt hatte. Systematische Untersuchungen hierüber liegen nur von Graham-Smith[5]) vor. Nach den Angaben dieses Autors wird die Wirksamkeit eines Präcipitinserums schon durch 5 Minuten langes Erhitzen bei 68° völlig vernichtet, derartig erhitzte Präcipitinsera waren nicht mehr imstande, ihre homologen Sera zu präcipitieren.

Während die Versuche der genannten Autoren mit unverdünntem Präcipitinserum ausgeführt wurden, habe ich bei meinen Versuchen, da ich bei 70° und 75° erhitzte und eine Koagulation des Serums verhüten wollte, die Präcipitinsera vor dem Erhitzen mit dem 6fachen Volum NaCl-Lösung verdünnt.

---

[1]) Zitiert von Nuttall, Blood Immunity and Relationship, S. 115.

[2]) L. Michaelis, Über Inaktivierungsversuche mit Präcipitinen, Centralbl. f. Bakt. (Orig.) 32, 458, 1902.

[3]) Uhlenhuth, Neuer Beitrag zum spez. Nachweis von Eiereiweiß auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr. 1900, 46. Siehe auch „Das biologische Verfahren" usw. S. 5.

[4]) E. Friedberger, Deutsche med. Wochenschr. 1906, 578. Das über eine Stunde bei 67° erhitzte Präcipitinserum hatte dagegen seine komplementablenkende Eigenschaft bei Anwesenheit homologen Eiweißes beibehalten.

[5]) Graham-Smith, l. c. S. 355.

Unter diesen Versuchsbedingungen blieben die Sera nach 30 Minuten langem Erhitzen — abgesehen davon, daß die Lösungen etwas opalescent wurden — physikalisch unverändert; sie waren kaum dickflüssiger als vor dem Erhitzen.

Nach meinen Erfahrungen nun reagieren Präcipitinsera auch nach $^1/_2$stündigem Erhitzen bei 70° noch recht gut; aus Vergleichsversuchen ging hervor, daß das Präcipitin durch dieses Erhitzen nur etwa $^1/_3$ seiner Präcipitationskraft verloren hatte. Nach Zusatz der präcipitablen Substanz zu dem erhitzten Präcipitin trat sofort die spezifische Trübung ein, die sich in wenigen Minuten in dicke Wolken verwandelte. Die Flockenbildung fand dagegen erst nach etwa 1 Stunde statt. Wir beobachten hier also dieselbe Verzögerung der Flockenbildung wie bei den Versuchen mit unerhitztem Präcipitin + erhitzter präcipitabler Substanz. Die Versuche wurden mit Pferde- und Menschenserum ausgeführt; artfremde präcipitable Substanz wurde durch das erhitzte Präcipitin nicht verändert. Ein weiterer Versuch mit Präcipitinserum, welches (in der Verdünnung wie oben) 30 Minuten lang bei 75° erhitzt worden war, zeigte, daß es nunmehr seine präcipitierende Eigenschaft gänzlich eingebüßt hatte. Bis zu 7 Stunden war nicht einmal eine Trübung sichtbar; am nächsten Morgen war indessen eine deutliche Trübung vorhanden, aber nicht die geringste Spur eines Niederschlags. Die Grenze liegt bei $^1/_2$stündigem Erhitzen somit zwischen 70 und 75°.[1])

Nach diesen Versuchen ist das Präcipitin also bei weitem weniger widerstandsfähig gegen Hitze als die präzipitable Substanz[2]); immerhin aber besitzt es eine größere Widerstandskraft, als den Angaben der meisten Autoren entspricht.

Meine Angaben beziehen sich, wie schon betont, allerdings nur auf Versuche mit verdünntem Präcipitin; Erhitzungsversuche mit unverdünntem Präcipitinserum habe ich aus dem oben

---

[1]) Bakterienpräcipitine werden schon bei niedrigerer Temperatur, nach C. P. Pick schon nach 30 bis 45 Minuten langem Erhitzen bei 58 bis 60° inaktiviert.

[2]) Graham-Smith glaubte auf Grund seiner Befunde das Gegenteil annehmen zu müssen.

angeführten Grunde nicht vorgenommen; sie sind ja auch wegen der eintretenden Koagulation bei einer Erhitzungsdauer von 30 Minuten nicht gut möglich, es sei denn, daß man das Serum vor dem Erhitzen alkalisiere, wodurch aber Komplikationen entstehen. Ich nehme indessen auf Grund meiner Versuchsergebnisse mit präcipitabler Substanz an — diese wurde, wie wir gesehen haben, durch Erhitzen in 1 : 10 Verdünnung stärker beeinflußt, als in 1 : 1 Verdünnung —, daß das Erhitzen in verdünnter Lösung auch für das Präcipitin die stärkere Probe ist.

Ein von Linossier und Lemoine[1]) mitgeteilter Befund besagt allerdings das Gegenteil. Diese Autoren geben an, daß ein Präcipitinserum (bei 48stündigem Erhitzen auf 60°) sich in 1 : 5 Verdünnung widerstandsfähiger gezeigt habe als in unverdünntem Zustande. Doch glaube ich die Tatsache, daß das verdünnt erhitzte Präcipitin kräftiger reagierte, eher so deuten zu müssen, daß bei dem 48stündigen Erhitzen auf 60° das 1 : 5 verdünnte Präcipitin eben flüssig blieb, das unverdünnt erhitzte dagegen koagulierte. Die vom Koagulum abgegossene, für die Präcipitinreaktion verwendete Flüssigkeit wird, da das Koagulum einen Teil des Präcipitins zurückhielt, an Präcipitin stark geschwächt gewesen sein. Der Versuch beweist also nur, daß das Präcipitinserum, ebenso wie jedes Serum, durch das Erhitzen im unverdünnten Zustande leichter koaguliert (unlöslich) wird als in verdünnter Lösung. Infolge des Unlöslichwerdens entzieht es sich der Reaktion. Praktisch ist dies allerdings gleichbedeutend mit einer Inaktivierung des Präcipitins, es besteht aber die Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit, daß das Präcipitin infolge der Koagulation keine eingreifendere biochemische Veränderung erlitten hat als das erhitzte nicht koagulierte Präcipitin.[2])

Im übrigen möchte ich noch hinzufügen, daß die Widersprüche in bezug auf die Angaben der verschiedenen Autoren über die Thermostabilität des Präcipitins wohl zum Teil darauf beruhen, daß von dem

---

[1]) Linossier und Lemoine, zitiert nach Nuttall l. c.

[2]) Dasselbe gilt für die präcipitable Substanz. Vielleicht ist es möglich, durch vergleichende Immunisierungsversuche, einerseits mit koaguliertem, andrerseits mit in gleicher Weise erhitztem, nicht koaguliertem (vor dem Erhitzen der Dialyse unterworfenem) Eiweiß, Aufklärung über die Frage zu erlangen. Denn der Tierkörper ist fähig, auch koaguliertes Eiweiß zu resorbieren und zu verarbeiten, wenn auch langsamer als gelöstes. Erhalten wir nun in beiden Fällen gleichwirkende Präcipitine, was sehr wahrscheinlich ist, so würde dies wohl als Beweis dafür angesehen werden dürfen, daß zwischen koaguliertem und nicht koaguliertem (aber in gleicher Weise erhitztem) Eiweiß ein nennenswerter biochemischer Unterschied nicht besteht.

einen Autor mit hochwertigen, von dem anderen mit schwachen Präcipitinseren experimentiert wurde. Ein schwaches Serum wird durch Erhitzen voraussichtlich viel leichter vollständig inaktiviert als ein hochwertigeres. Wissen wir doch, daß schwache Präcipitinsera auch ohne Erhitzen — im Eiskasten aufbewahrt — allmählich ihre Wirksamkeit, mitunter vollkommen, verlieren können, während hochwertigere Sera weniger oder gar nicht beeinflußt werden. So beobachtete ich, daß ein schwaches, aber immerhin deutlich wirksames Präcipitinserum, welches durch Vorbehandlung mit Alkalialbuminat erhalten worden war, schon nach zwei Wochen seine Wirksamheit gänzlich verloren hatte. Meine Inaktivierungsversuche sind mit Präcipitinseren ausgeführt, welche eine mittlere Wertigkeit — etwa 1 : 10000 — besaßen. —

Versuche darüber, ob ein durch Hitze inaktiviertes Präcipitin, also ein Serum, welches nicht mehr fähig ist, mit nativem Eiweiß zu reagieren, vielleicht die Eigenschaft gewonnen hat, erhitztes Eiweiß zu fällen, sind meines Wissens nie vorgenommen worden. Es schien mir der Mühe wert, einen derartigen Versuch zu machen; er verlief, wie wohl mit ziemlicher Sicherheit vorausgesagt werden konnte, negativ: Mein bei 75° erhitztes Präzipitinserum reagierte ebensowenig mit auf 75° und 100° erhitztem, wie mit nativem Serum. Also, auf künstlichem Wege, außerhalb des Tierorganismus, lassen die Immunkörper sich einer Zustandsänderung des Antigens nicht anpassen.

Kapitel III.

Immunisierungsversuche mit (in Lösung) erhitztem Serum.

Die vorangegangenen Versuche bezogen sich hauptsächlich auf die Frage, bis zu welcher Grenze das Nativ-Präcipitin mit erhitztem Serum zu reagieren vermag. Nun zur weiteren Frage: Können wir durch Vorbehandlung von Kaninchen mit **erhitztem** Eiweiß Präcipitine erzeugen, welche mit erhitztem Eiweiß kräftiger zu reagieren imstande sind als das Nativ-Präcipitin?

Nachdem meine ersten diesbezüglichen Immunisierungsversuche mit einem bei Siedetemperatur durch eingreifende chemische Mittel aus Fleisch dargestellten Eiweißpräparat (Alkalialbuminat), entgegen den Angaben anderer Autoren[1]), mir

[1]) Siehe A. Schütze, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 38, 487, 1901. Piorkowski, Centralbl. f. Bakt. I, 31, 550, 1902. — Das Präparat wurde gewonnen durch Auskochen von gekochtem Fleisch mit $^1/_2$% NaOH, Fällung des gelösten Eiweißes mit verd. Essigsäure und Auswaschen mit Wasser, Alkohol, Äther.

— wie ich schon früher berichtet habe[1]) — ein für die Praxis unbrauchbares Resultat ergeben hatten, schien es mir immerhin aussichtsreich, solche Versuche mit weniger denaturiertem Muskeleiweiß zu wiederholen. Diese Versuche waren dann auch in der Tat erfolgreich; sie sollen später beschrieben werden.

Ähnliche Immunisierungsversuche wurden dann von mir mit erhitztem Blutserum vorgenommen, und namentlich diese haben, wie aus folgendem ersichtlich, sehr befriedigende Resultate ergeben. Von Obermayer und Pick[2]) sind derartige Versuche mit erhitztem Blutserum bereits beschrieben worden. Doch haben diese Forscher bisher nur kurze allgemeine Mitteilungen über die Ergebnisse ihrer mannigfachen, interessanten Versuche gemacht. Auf die Einzelheiten, wie wir sie für das volle Verständnis der Reaktionsfähigkeit solcher Sera benötigen, ist noch nicht eingegangen worden.

Mir lag nun in erster Linie daran, zu erforschen, ob es ohne Schwierigkeit gelingt, derartige Präzipitinsera zu erzeugen, und vor allem, ob die Reaktionsfähigkeit derselben mit erhitztem Serum genügend ausgeprägt ist, um praktisch verwertet werden zu können. Beides trifft zu. Eine etwas eingehendere Beschreibung der Ergebnisse dürfte ober allein schon aus dem Grunde gerechtfertigt sein, weil diese durch Vorbehandlung mit erhitztem Serum erzeugten Präcipitine in theoretischer Hinsicht sehr interessant sind, namentlich wenn wir die Resultate mit einigen hiermit vergleichbaren Befunden anderer Autoren (Obermeyer und Pick, Michaelis, Löffler) in Parallele ziehen (siehe Schluß, Kapitel IV).

Um bestimmte praktische und theoretische Fragen, die ich mir gestellt hatte, beantworten zu können, wurde die

---

[1]) W. A. Schmidt, diese Zeitschr. **5**, 422, 1907.

[2]) Obermeyer und Pick, Wiener klin. Wochenschr. **1903**, 659. Diese Forscher erhielten durch Vorbehandlung mit einem Rinderserum, welches 1/2 Stunde lang auf 70° bei „leicht alkalischer“ Reaktion erhitzt worden war, so daß die Reaktion mit Nativ-Präcipitin bereits „stark abgeschwächt“ war, ein Präcipitinserum, welches sowohl auf das bei 70° veränderte als auch auf gekochtes und nicht minder auf das normale, genuine Rinderserum reagierte. Siehe auch „Beiträge zur Präcipitinbildung“, Wiener klin. Wochenschr. **1904**, 265.

Immunisierung unter verschiedenen Versuchsbedingungen vorgenommen, und zwar

1. mit Serum, welches in 1:1-Verdünnung nach Zusatz von 2‰ kryst. Soda[1] *½ Stunde lang bei 70° erhitzt worden war.* (Ein besonderer Versuch zeigte, daß Serum infolge des Erhitzens mit 2‰ (kryst.) Soda etwa 30% seiner Reaktionsfähigkeit [verglichen mit in gleicher Weise, aber ohne Sodazusatz erhitztem Serum] einbüßt.)

2. Wurden Kaninchen vorbehandelt mit Serum, welches in gleicher Verdünnung und bei derselben Temperatur, jedoch ohne Sodazusatz erhitzt worden war.

Obermeyer und Picks Immunisierungsversuche sind mit Serum ausgeführt, welches bei „leicht alkalischer" Reaktion erhitzt worden war; die Menge des Alkalis, und ob Soda oder Hydroxyd verwandt wurde, ist nicht angegeben. Auch ist der Grund des Alkalisierens nicht erwähnt. Vielleicht wurde das Serum deshalb mit Alkali versetzt, um die sonst beim Erhitzen auf 70° eintretende Koagulation zu verhüten, was indessen auch durch Verdünnung des Serums zu erreichen ist. — Mein Grund des Alkalisierens war ein anderer; ich erwartete dadurch eine größere Empfindlichkeit des Präcipitins für durch Alkali verändertes Eiweiß.

3. Wurden Kaninchen vorbehandelt mit einem Gemisch gleicher Mengen von nativem und ½ Stunde lang bei 85 bis 90° (in 1:6-Verdünnung) erhitztem Serum.

Es wurde ausschließlich durch Berkefeldfilter filtriertes Pferdeserum verwandt.

Gewinnung und Beschreibung der „70°"-Präcipitinsera.

Zunächst seien die Ergebnisse der Immunisierung mit dem bei 70° — mit bzw. ohne Sodazusatz — erhitzten Serum besprochen.

Da in unverdünntem Zustande (auch bei Gegenwart von Soda) erhitztes Serum sich wegen seiner Dickflüssigkeit schwer in die Spritze aufsaugen läßt, wurde es mit dem gleichen Volum ster. NaCl-Lösung verdünnt erhitzt. Wie bei den auf Seite 302ff. beschriebenen Versuchen, so wurde auch hier die angegebene Erhitzungstemperatur genau eingehalten. Bis die im Erlenmeyer befindliche Serumflüssigkeit die Temp. 70° des Wasserbades erreicht hatte, vergingen (bei einer Menge von 80 bis 100 ccm) gewöhnlich 8 bis 10 Minuten. Von dieser Zeit an wurde dann volle 30 Minuten länger erhitzt; die Wasserbadtemperatur war dabei etwa 1 bis 2° höher.

[1]) Die 1:1-Verdünnung des Serums war somit in bezug auf Soda $^1/_{71}$ normal.

Mit diesem in 1:1-Verdünnung (mit, bzw. ohne Sodazusatz) erhitzten Serum wurde je eine Serie von 4 Kaninchen wöchentlich zweimal gespritzt, und zwar erhielten die Tiere bei jeder Injektion 10 ccm intraperitoneal und 10 ccm subcutan. Das erhitzte Serum wurde ausgezeichnet vertragen. Probeblutentnahmen erfolgten von der vierten Injektion ab. Fast bei allen Tieren konnte reichliche Präcipitinbildung nachgewiesen werden. Um eine bei längerer Immunisierung vielleicht eintretende Veränderung in der Wirkungsweise der Präcipitine festzustellen, wurden einige Tiere jeder Serie, trotz der Brauchbarkeit ihrer Sera, weiter behandelt.

Die Reaktionsfähigkeit der erhaltenen Präcipitinsera wurde dann mit der des Nativ-Präcipitins verglichen, um die relative Wirksamkeit derselben 1. auf natives und 2. auf erhitztes Serum zu ermitteln.

Die Versuchsergebnisse sind in folgenden Tabellen 4 und 5 wiedergegeben. Die in Tabelle 4 angeführten Resultate der Präcipitine mit der 1:100-Lösung von nativem Serum und der 1:100-Lösung von Serum, welches in 1:1-Verdünnung (ohne Soda) $^1/_2$ Stunde bei 70° erhitzt worden war, sind wegen der identischen Eiweißkonzentration direkt miteinander vergleichbar (das in 1:1-Verdünnung erhitzte Serum löste sich vollkommen).

Tabelle 4.

2 ccm der Serumlösung + 10 Tropfen (ca. $^1/_3$ ccm) Präcipitinserum. (Die Zahlen geben die nach 24 Stunden abgelesene Höhe des Niederschlags an.)

1:100-Lösung von	Nativ-Präcipit.	70°-Präc.-Serum (Soda)		70°-Präc.-Serum (ohne Soda)	
		4. Injektion	8. Injektion	4. Injektion	6. Injektion
nicht erhitztem Serum	ca. 10 mm	ca. 2-3 mm	ca. 4-5 mm	ca. 4 mm	ca. 8 mm
Serum, in 1:1-Verdünnung 30 Min. auf 70° erhitzt.	„ 9 „	„ 5 „	„ 6 „	„ 7 „	„ 10 „

Schon diese Versuche zeigen den charakteristischen Unterschied in der Wirkungsweise der 70°-Präcipitine verglichen

mit Nativ-Präzipitin. Während das Nativ-Präcipitin natives und bei 70° erhitztes Serum ungefähr gleich stark fällt, wirken die 70°-Präcipitine in deutlichem Maße kräftiger auf das erhitzte Serum. Doch wenden wir uns den folgenden Versuchen zu, wo die Eigenart der 70°-Präcipitinsera noch deutlicher zur Geltung kommt.

Die in folgender Tabelle wiedergegebenen Versuche wurden an Lösungen von in 1:10-Verdünnung erhitztem Serum ausgeführt. Wie bereits erwähnt, tritt unter diesen Umständen auch bei den höheren Hitzegraden eine Koagulation nicht ein; sämtliche Lösungen hatten daher die gleiche Konzentration (1:100); infolgedessen können hier ebenso wie in voriger Tabelle die Resultate direkt miteinander verglichen werden.

Tabelle 5.

Vergleich der Reaktionsfähigkeit von Nativ-Präcipitin mit 70°-Präcipitin an Lösungen von nativem und in 1:10-Verdünnung erhitztem Serum.

2 ccm Lösung + 10 Tropfen (ca. ¹/₃ ccm) Präzipitinserum. Die Zahlen geben die nach 24 Stunden abgelesene Höhe des Niederschlags an.

1:100-Lösung von	Nativ-Präcipit.	70°-Präcipitin (Soda)		70°-Präcipitin (ohne Soda)	
		4. Injektion	8. Injektion	4. Injektion	6. Injektion[1]
unerhitztem Serum	ca. 9 mm	1—2 mm	5 mm	4 mm	8 mm
30 Min. 70° „	7 „	4 „	6 „	6 „	10 „
60 „ 70° „	7 „	5 „	6 „	6 „	10 „
30 „ 75° „	6 „	6 „	6 „	8 „	12 „
60 „ 75° „	5—6 „	6 „	5 „	8 „	11 „
30 „ 80° „	2—3 „	5 „	4 „	7 „	10 „
60 „ 80° „	2 „	5 „	4 „	6 „	8 „
30 „ 100° „	0 „	3—4 „	3 „	1 „	6 „
60 „ 100° „	0 „	3—4 „	3 „	1 „	5 „

[1]) Nach der achten Injektion war die relative Wirksamkeit ungefähr dieselbe wie nach der sechsten.

Als ungefähren Maßstab für die Stärke der Reaktionen, habe ich auch hier wieder die nach 24 Stunden abgelesene Höhe des Niederschlags verzeichnet. Indessen geben uns diese Zahlen allein nur ein unvollständiges Bild von dem Verlauf der Reaktionen. Wie wir schon bei den früheren Versuchen (siehe Seite 307) gesehen haben, ist es von ebenso großer Wichtigkeit, die Geschwindigkeit des Reaktionsvorganges, namentlich was die Flockenbildung anlangt, in Betracht zu ziehen; und ferner geben uns Beobachtungen darüber, wann die Klärung der obenstehenden Flüssigkeit eintritt, bzw. ob diese Klärung überhaupt stattfindet, wertvolle Aufschlüsse über die Art der Reaktionen.

Auf die Reaktionen des Nativ-Präcipitins mit dem erhitzten Serum braucht hier, wegen der ausführlichen Behandlung dieser Frage in Kapitel II nicht mehr näher eingegangen zu werden. Es sei nur daran erinnert, daß das Nativ-Präcipitin die Lösungen des (höher) erhitzten Serums wohl noch verhältnismäßig schnell trübt, aber nur recht langsam fällt. Die Verzögerung der Flockenbildung ist am ausgeprägtesten bei dem in 1:10-Verdünnung erhitzten Serum (wie es bei den Versuchen in obiger Tabelle verwandt wurde), und zwar tritt diese Verzögerung um so deutlicher hervor, je höher das Serum erhitzt worden ist. Die obenstehende Flüssigkeit ist bei dem höher erhitzten Serum auch nach 24 Stunden noch nicht klar; das Reaktionsprodukt scheidet sich überhaupt nicht vollständig ab.

Vergleichen wir nun hiermit die Reaktionen derselben Lösungen mit dem 70°-Präcipitin.

Zunächst sehen wir, daß das 70°-Präcipitin nicht allein das bei 70 bis 80° erhitzte und natives, sondern ebenfalls das bei 100° erhitzte Serum zu fällen imstande ist. Das Präcipitin besitzt also, in Bestätigung der Angaben von Obermeyer und Pick, eine enorme „Reaktionsbreite". Am stärksten reagiert das Präcipitin nach meinen Versuchen mit dem bei 70 bis 80° erhitzten Serum.

Der Wettlauf zwischen dem Nativ-Präcipitin- und 70°-Präcipitinserum (Tabelle 5) ist interessant. Bei den Reaktionen mit (nativem und) dem bei 70° erhitzten Serum behält das an sich ziemlich hochwertige Nativ-Präcipitin noch die Oberhand, bei dem höher erhitzten Serum zeigt sich aber die eminente Überlegenheit und Bedeutung des 70°-Präcipitins: dieses setzt mit seiner Reaktionsfähigkeit gerade da hilfreich ein, wo das Nativ-Präcipitin schon zu ver-

sagen beginnt. Denn während letzteres mit dem bei 80° (und 90° [siehe Seite 309]) erhitzten Serum wenn auch noch deutlich aber nur schwach und namentlich nur langsam zu reagieren vermag, ist das 70°-Präzipitin fähig, mit dem 80°-, ja sogar mit dem 1 Stunde lang bei 100° erhitzten Serum kräftige Reaktionen auszulösen, und zwar volle Reaktionen: starke Trübung mit bald darauf folgender Flockenbildung, wodurch die Lösungen, selbst die des 100°-Serums vollkommen geklärt werden. Das Reaktionsprodukt scheidet sich hier vollständig ab. Dies war namentlich bei dem 100°-Serum eklatant, denn die (zentrifugierten) Lösungen desselben waren an sich opaleszent, fast trübe. Nachdem sich das Reaktionsprodukt gesenkt hatte, war die Flüssigkeit dagegen ebenso klar wie die des nativen Serums.[1])

In wenigen Worten wiederholt ergibt sich aus diesen Beobachtungen folgendes: Das Nativ-Präcipitin ist zwar noch fähig, das höher erhitzte Serum zu binden und spezifische Trübungen hervorzurufen, aber es kommt nur noch in geringerem Maße zur Präcipitation des Reaktionsproduktes; die obenstehende Flüssigkeit bleibt wegen der unvollständigen Abscheidung desselben trübe. Im 70°-Präzipitinserum befinden sich dagegen Körper, welche auch die zweite Forderung, die vollständige Präcipitation des erhitzten Serums, erfüllen, wodurch die Flüssigkeit geklärt wird. Es ist dies ein Beweis dafür, daß das durch Hitze veränderte Eiweiß Antikörper erzeugt hat, welche diesem erhitzten Eiweiß in ähnlicher Weise entsprechen wie Nativ-Präcipitin dem nativen Eiweiß.

Erhitztes Eselserum wurde von dem 70°-Pferdepräcipitinserum im selben *Verhältnis* präcipitiert, wie ein Nativ-Pferdepräcipitin mit nativem Eselserum reagiert. Artfremdes natives und erhitztes Serum wurde, wie die vielen Kontrollen ergaben, durch das 70°-Präcipitin nicht verändert; die Reaktionen sind somit — ebenso wie die des Nativ-Präcipitins — spezifisch.

---

[1]) Beim 100°-Serum erfolgte die Flockenbildung mitunter ebenso schnell, meistens aber langsamer als beim nativen und dem bei 70 bis 80° erhitzten Serum, doch wurden die Lösungen stets geklärt.

Es müssen nun noch folgende Fragen beantwortet werden: 1. Inwiefern unterscheidet sich das 70°-Präzipitin längerer Immunisierung von dem kürzerer Immunisierung? 2. In welcher Beziehung hat das Erhitzen der Injektionssubstanz mit Soda einen Einfluß auf den Gang der Immunisierung und auf die Reaktionsfähigkeit des Präcipitins ausgeübt?

Bei Betrachtung der Tabelle 5 fällt eine allgemeine Tatsache auf: Das 70°-Präcipitin kürzerer Immunisierung wirkt relativ nur schwach auf natives Serum. In Anbetracht dessen, daß die Injektionssubstanz, das in 1 : 1-Verdünnung bei 70° erhitzte Serum, wie wir gesehen haben, (mit Nativ-Präcipitin) noch fast ebensogut reagiert wie unerhitztes Serum, erscheint dies paradox. Die Tabelle zeigt aber ferner, daß das Präcipitin infolge längerer Immunisierung an Wirksamkeit für natives Serum — auch relativ betrachtet — zugenommen hat. Diese beachtenswerte Tatsache soll in Kapitel IV noch eingehender besprochen werden, da sie, mit ähnlichen Befunden anderer Autoren verglichen, interessant ist. —

Welcher Unterschied besteht nun zwischen dem 70°-Präcipitin, welches mit alkalisiertem und dem, welches mit nicht alkalisierten Serum erzeugt wurde?

Es war bei allen Tieren deutlich zu beobachten (siehe auch Tabelle 5), daß (bei gleicher Immunisierungsdauer) das nicht alkalisierte Serum kräftiger präcipitinbildend wirkte als das alkalisierte — aber nur was die Wirksamkeit des Präcipitins auf natives und mäßig erhitzes Serum anlangt; denn mit 100°-Serum reagierte das mit nicht alkalisiertem Serum erzeugte Präcipitin nach der vierten Injektion noch kaum, das „Alkali"-Präcipitin dagegen schon relativ stark. Mit bezug auf die Reaktionen mit nativem Serum haben wir nun gerade das umgekehrte Bild, hier reagiert (nach der vierten Injektion) das „Alkali"-Präcipitin nur äußerst schwach, während das Präcipitin des nicht alkalisierten Serums schon kräftig präcipitiert.

Dieser deutlich hervortretende Unterschied der Reaktionsfähigkeit darf nicht etwa einer Individualität irgendeines Kaninchens zugeschrieben werden, denn alle vier Tiere der gleichen Serie ergaben dasselbe Resultat; der Unterschied ist

zweifellos eine Folge der stärkeren Denaturierung des Serums (der Injektionssubstanz) durch das Erhitzen mit Soda (siehe Seite 319.)

Nach längerer Immunisierung verwischt sich indessen dieser Unterschied; schon nach zwei weiteren Injektionen ist auch das mit nicht alkalisiertem Serum erzeugte Präcipitin fähig, mit 100°-Serum kräftig zu reagieren, ja jetzt sogar in stärkerem Maße als das „Alkali"-Präzipitin; gleichzeitig hat das Präzipitin auch noch an Wirksamkeit für natives und mäßig erhitztes Serum gewonnen.

Eine Überlegenheit des „Alkali"-Präcipitins hat sich bei diesen Reaktionen also nicht herausgestellt, vielmehr erwies sich das mit nicht alkalisiertem Serum erzeugte Präcipitin im großen ganzen als das reaktionsfähigere. Das Resultat entsprach auch meinen Erwartungen.

Aber in anderer Hinsicht erwartete ich, wie oben schon angedeutet wurde, eine Überlegenheit des „Alkali"-Präcipitins: nämlich bei Reaktionen mit Serum, welches (wie die Injektionssubstanz) durch Erhitzen mit Soda eine stärkere Denaturierung erlitten hat als durch einfaches Erhitzen. Die diesbezüglichen Versuche ergaben indessen nicht das erhoffte Resultat: Das „Alkali"-Präzipitin erwies sich gegenüber dem durch Soda veränderten Serum nicht wirksamer als das mit nicht alkalisiertem Serum erzeugte 70°-Präcipitin.

Aus dem negativen Resultat darf aber wohl noch nicht mit Sicherheit geschlossen werden, daß das durch Soda veränderte Serum unfähig ist, Spezial-Präzipitine zu bilden. Erst Immunisierungsversuche mit durch Alkali vollkommen inaktiviertem Serum würden diese Frage mit ja oder nein beantworten können. Wie schon erwähnt, hatte die Injektionssubstanz infolge des $^1/_2$-stündigen Erhitzens auf 70° mit 2°/₀₀ Soda eine etwa 30-proz. Verminderung der Reaktionsfähigkeit erfahren.

An anderer Stelle sollen ausführlichere Versuche über die Beeinflussung der Reaktionsfähigkeit des Blutserums durch Behandlung desselben mit wechselnden Mengen verschiedener Alkalien bei Zimmertemperatur und 70° mitgeteilt werden, und ich hoffe dann auch über Immunisierungsversuche mit (durch Alkali) gänzlich inaktiviertem Serum berichten zu können.

Amerkung bei der Korrektur: Die Versuche sind inzwischen ausgeführt worden und zwar mit Erfolg. Siehe Abhandlung Seite 346.

Ist die Fällung und Klärung der opalescenten Serumflüssigkeiten durch das 70°-Präcipitin ganz oder nur teilweise der spezifischen Reaktion zuzuschreiben?

Es erscheint mir nicht überflüssig, über die opalescenten Lösungen des in 1:10-Verdünnung erhitzten Serums und deren Fällung und vollständige Klärung durch das 70°-Präcipitin noch einige Bemerkungen zu machen. Wie bereits oben betont, war diese Klärung besonders auffällig bei der 1:100-Lösung des 30 Minuten lang bei 100° erhitzten Serums, und zwar deswegen bei dieser auffällig, weil sie die Opalescenz im stärksten Maße zeigte (etwa wie sehr verdünnte Milch). Es ist schwer zu sagen, ob man die Flüssigkeit eigentlich als trübe bezeichnen kann; ein Bodensatz wird jedenfalls weder beim Zentrifugieren noch nach 24stündigem Stehen abgesondert und unter dem Mikroskop (bei 500facher Vergrößerung) erscheint sie homogen. Filtrieren wir die Flüssigkeit aber durch Kieselgur, so erhalten wir ein fast wasserklares Filtrat; auch dieses wird durch das 70°-Präcipitin noch gefällt, das Präcipitat ist jetzt aber viel geringer: die Filtration hat die Flüssigkeit bedeutend geschwächt, bei weitem mehr, als eine Lösung von nativem Serum infolge der Berkefeldfiltration geschwächt wird.

Letztere Tatsache ist zweifellos so zu erklären, daß die Kolloidpartikelchen — das Hydrosol wird hier im Sinne Bredigs[1]) als Suspension betrachtet — infolge des Erhitzens beträchtlich an Größe zugenommen haben, wenn auch die Flüssigkeit bei 500facher Vergrößerung noch homogen zu sein scheint. Das Eiweiß befindet sich hier offenbar in einem Stadium, wo es schon nahezu zur Ausflockung kommt. Es geht dies aus der Tatsache hervor, daß es bei dem Erhitzen in 1:10-Verdünnung nicht immer gelingt, eine homogene (opalescente) Flüssigkeit zu erhalten; mitunter wird das Serum direkt in Flocken abgeschieden,

---

[1]) Über kolloidale Lösungen siehe namentlich G. Bredig, Anorganische Fermente, Leipzig 1901: ferner die kritische Besprechung der gesamten Literatur in Hamburger, Osmotischer Druck u. Ionenlehre 3, 60ff. und 398ff; L. Michaelis, Physikalische Chemie der Kolloide in v. Korányi und Richter, Physikalische Chemie u. Medizin 2. Vgl. auch Arrhenius, Immunochemie 1907, 172ff.

und die (durch Papier) filtrierte Flüssigkeit ist dann fast wasserklar.

Auf Grund dieser Tatsachen bestand nun für mich die Frage: Ist die Fällung und Klärung der opalescenten Serumflüssigkeit durch das 70°-Präcipitin gänzlich einer spezifischen Reaktion zuzuschreiben, oder handelt es sich hier nur zum Teil um eine solche, in der Hauptsache dagegen um eine physikalische Fällung (Klärung), die durch die spezifische Reaktion eingeleitet wird? Denn besonders auf Grund des Filtrationsversuches könnten wir uns ja denken, daß nur derjenige Teil, welcher das Berkefeldfilter zu passieren vermag, wirkliches Hydrosol sei und nur dieses die spezifische Reaktion bewirke, daß die opalescente Flüssigkeit aber in der Hauptsache aus einer Emulsion von fein verteiltem koaguliertem Eiweiß (Hydrogel) bestehe, welches nicht mehr reagiert, wohl aber durch das spezifische Reaktionsprodukt mechanisch mitgerissen wird, wodurch dann das voluminöse Präcipitat und die vollständige Klärung zustande kommen.

Das Resultat folgenden Versuches scheint mir diese Frage nun ziemlich eindeutig zu beantworten: Vermischen wir die opalescente 100°-Serumflüssigkeit mit nativem Serum und fügen darauf Nativ-Präcipitin hinzu, so wird nur das native Serum ausgefällt, und die Flüssigkeit behält ihre Opalescenz in fast unvermindertem Maße. Es darf dies wohl als Beweis angesehen werden dafür, daß die die Opalescenz verursachende Zustandsänderung der Eiweißpartikelchen — wir mögen sie als Hydrosol oder als fein verteiltes koaguliertes Eiweiß, oder auch als Mittelstufe betrachten[1]) — einer

[1]) Es wird sich bei diesen erhitzten Serumlösungen wohl um ein Mittelstadium zwischen Sol und Gel handeln. — Picton und Linder heben in bezug auf die Umwandlung von Sol zu Gel durch Salze hervor, daß ein Salz, auch wenn seine Konzentration nicht ausreicht, Hydrosol in Hydrogel zu verwandeln, die Eiweißpartikelchen doch durch Agglutination an Größe zunehmen, wodurch das Hydrosol andere physikalische Eigenschaften bekommt. Das Größerwerden der Partikel konnte von Hardy unter dem Mikroskop verfolgt werden. (Siehe Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre 3, 66.) Ähnliches bewirkt wohl auch das Erhitzen. Doch sind die Verhältnisse hier zweifellos weit komplizierter, schon wegen des Einflusses des (natürlichen) Alkaligehaltes des Serums bei höherer Temperatur.

physikalischen Fällung (im hier gemeinten Sinne) jedenfalls nicht zugänglich ist, denn sonst hätte ja auch bei letzterem Versuch die Klärung eintreten müssen. Und mithin ist auch die Hauptfrage dahin zu beantworten, daß die Fällung und Klärung dieser Serumflüssigkeit durch das 70°-Präcipitin gänzlich auf einer spezifischen Reaktion beruht. Dasselbe gilt natürlich ebenfalls für das bei 70 bis 90° erhitzte Serum.

Eine Untersuchung dieser opalescenten Flüssigkeiten mittels des Ultramikroskops wäre sicherlich von Interesse. Das Instrument stand mir nicht zur Verfügung.

Ergebnisse der Immunisierung mit einem Gemisch von nativem und bei 85 bis 90° erhitztem Serum.

Diese Versuche wurden aus rein theoretischen Gründen vorgenommen, zur Erforschung der Frage, ob sich auf diese Weise ein Präcipitin erzeugen läßt, welches dem 70°-Präcipitin in der Wirkungsweise gleich oder ähnlich ist.

Obermeyer und Pick (l. c.) erwähnen, daß sie „etwas ähnliches" wie das 70°-Präcipitin durch Immunisierung mit einem Gemisch von nativem und gekochtem Serum erhalten haben. Nähere Angaben fehlen indessen.

Auf Grund von Überlegungen, welche im folgenden Kapitel ausführlicher erörtert werden sollen, war ich zu der Schlußfolgerung gekommen, daß ein mäßig (etwa bei 70°) erhitztes Serum nicht gleichbedeutend sein könne mit einem Gemisch von nativem und stärker erhiztem bzw. gekochtem Serum. Ich erwartete daher wesentliche Unterschiede bei der Immunisierung, und diese haben sich in der Tat sehr deutlich herausgestellt.

Kaninchen wurden vorbehandelt mit einem Gemisch gleicher Mengen von nativem und $^1/_2$ Stunde lang auf 85 bis 90° erhitztem Serum. Um die Koagulation beim Erhitzen möglichst zu verhüten — koaguliertes Serum wird zweifellos langsamer resorbiert als in gleicher Weise erhitztes nicht koaguliertes —, wurde das Serum mit dem 6fachen Volum NaCl-Lösung verdünnt erhitzt. Auf diese Weise erhielt ich eine ziemlich homogene, etwas dickliche, graue Masse, die dann nach dem Erkalten,

mit der gleichen Menge nativen Serums vermischt, injiziert wurde.[1])

Die Sera der vorbehandelten Tiere wurden zu verschiedenen Zeiten der 4 bis 5-wöchigen Immunisierungsdauer auf ihre Wirksamkeit geprüft und zwar mit 1 : 100-Lösungen von nativem, 75°- und 100°-Serum. Letztere beiden Lösungen wurden von Serum bereitet, welches in 1 : 10-Verdünnung erhitzt worden war.

In folgender Tabelle ist die Wirkungsweise sämtlicher vier vorbehandelten Tiere nach der 4., 6. und 8. Injektion wiedergegeben.

Tabelle 6.

Reaktionsfähigkeit von Präcipitinseren, welche durch Vorbehandlung mit einem Gemisch gleicher Mengen von nativem und bei 85 bis 90° erhitztem Serum erzeugt wurden.

(2 ccm der 1 : 100 - Serumlösungen + 10 Tropfen Präcipitin. Die Zahlen geben die nach 24 Stunden abgelesene Höhe der Niederschläge an.).

Versuchs-lösungen 1 : 100 von	Nach 4 Injektionen				Nach 6 Injektionen				Nach 8 Injektionen			
	K. 16 mm	K. 17 mm	K. 18 mm	K. 19 mm	K. 16 mm	K. 17 mm	K. 18 mm	K. 19 mm	K. 16 mm	K. 17 mm	K. 18 mm	K. 19 mm
nativem Serum	5	4	2	2	6	5	4	4	8	7	3	4
75°-Serum (in 1:10-Verd. erhitzt)	3½	2	2	2	4	3	5	5	6	5	5	6
100°-Serum (in 1:10-Verd. erhitzt)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 nach 24 Std. trübe	0 nach 24 Std. trübe	0	0

Das Resultat war somit, wie der Vergleich der Tabellen 6 und 5 zeigt, in charakteristischer Weise verschieden von dem, welches mit dem bei 70° erhitzten Serum erhalten wurde.

[1]) Die Injektionsmenge wurde der Verdünnung entsprechend bemessen, d. h. es wurden bei jeder Injektion 40 ccm (= 10 ccm unverd. Serum) eingespritzt (20 ccm intraperitoneal und 20 ccm subkutan).

Denn während dieses schon nach 4 bis 6 Injektionen bei allen Tieren ein Präcipitin erzeugte, welches mit auf 100° erhitztem Serum kräftig reagierte, war das „Gemisch"-Präcipitin sämtlicher vier vorbehandelten Tiere, selbst nach 8 Injektionen, auf 100°-Serum wirkungslos. Nur bei zwei Tieren war eine Andeutung von Reaktion wahrnehmbar. Verglichen mit der präcipitogenen Eigenschaft des bei 70° erhitzten Serums, entfaltete das Gemisch überhaupt eine viel schwächere präcipitinbildende Kraft. Dies sehen wir namentlich bei den Kaninchen 18 und 19. Es scheint, als wenn das gleichzeitig injizierte native und 85°-Serum sich bei der Präcipitinbildung gegenseitig gehemmt hätten, so daß keines von beiden voll zur Geltung kommen konnte.

Die Sera der Kanichen 16 und 17 ergaben ein hiervon etwas abweichendes Resultat (siehe Tabelle); diese Sera wirkten im ganzen kräftiger als 18 und 19, jedoch vorzugsweise auf natives Serum. Ich glaube nicht, daß dies Zufall war, sondern vielmehr auf Grund einer etwas verschiedenen Beschaffenheit des Injektionsmaterials zu erklären ist. Denn anfangs wurden nur diese beiden Kaninchen 16 und 17 vorbehandelt, und zwar erhielten sie bei der ersten und zweiten Injektion eine Masse eingespritzt, bestehend aus (gleichen Mengen von nativem Serum und) Serum, welches nur mit dem doppelten Volum NaCl-Lösung verdünnt erhitzt worden war; infolgedessen blieb das Serum nicht (wie bei der hiernach vorgenommenen Verdünnung 1:6) homogen, dickflüssig, sondern koagulierte zum Teil. Da nun koaguliertes Serum viel langsamer resorbiert wird, scheint mir dies der Grund zu sein, weshalb das native Serum hier die Oberhand gewinnen konnte, und dann auch trotz der weiteren 6 Injektionen mit (nativem und) nicht koaguliertem Serum, behielt. Die Kaninchen 18 und 19 erhielten dagegen von Anfang an das in 1:6-Verdünnung erhitzte und daher nicht koagulierte Serum eingespritzt.

Ich hatte anfangs erwartet, daß bei der Vorbehandlung mit einem solchen Gemisch (wenigstens während des ersten Stadiums der Immunisierung) nur oder vornehmlich das native Serum präcipitinbildend wirken würde. Dies traf aber nur bedingungsweise zu; die einwandfreieren Resultate mit Kaninchen 18 und 19 zeigen den deutlichen Einfluß des erhitzten Serums.

So verwickelt hier die Verhältnisse auch liegen mögen, so lassen die Versuche doch mit Sicherheit erkennen, daß zwischen der präzipitogenen Eigenschaft eines bei 70° erhitzten Serums und der eines Gemisches gleicher Teile von nativem und

höher erhitztem Serum ein ausgeprägter Unterschied besteht. Dies ergibt sich namentlich aus dem Vergleich der Wirkung der Präcipitine auf 100°-Serum.

Schlußbemerkungen zum experimentellen Teil.

Es mag als mißliche Sache erscheinen, Präcipitinversuche mit Lösungen vorzunehmen, welche an sich opalescent oder sogar etwas trübe sind, wie dies bei vielen der von mir untersuchten Lösungen von erhitztem Serum der Fall war. Ich möchte aber wieder betonen, daß es nach meinen Erfahrungen auch unter solchen erschwerenden Umständen sehr wohl möglich ist, beweiskräftige Resultate zu erlangen, vorausgesetzt, daß entsprechende Kontrollversuche angestellt werden, was ja überhaupt selbstverständlich ist. Und diese wurden bei allen Versuchen in vollem Umfange zu Rate gezogen. Aber nur selten war ein Vergleich mit den Kontrollen direkt notwendig, um die Reaktion mit Sicherheit erkennen zu können; in weitaus den meisten Fällen waren die Reaktionen — schon innerhalb einer viertel Stunde — so ausgeprägt, daß ein Zweifel hinsichtlich derselben gar nicht aufkommen konnte.

Bakterielle Trübungen haben mir bei den Versuchen mit Blutserum trotz der langen Beobachtungszeit, die wegen der häufig sehr langsamen Flockenbildung und Senkung des Reaktionsproduktes nötig war, und trotz des hiesigen warmen Klimas, wenig zu schaffen gemacht. Sie sind ja auch nach ihrem örtlichen und zeitlichen Auftreten von den spezifischen Trübungen leicht zu unterscheiden. Es wurde nach Möglichkeit mit sterilen Lösungen und Glasgefäßen gearbeitet.[1]) (Viel schwieriger liegen in dieser Beziehung die Verhältnisse bei dem Muskeleiweiß, welches sich mitunter schon nach wenigen Stunden spontan trübt und auch einen leichten Bodensatz absondert.)

Etwas unsicher ist die quantitative Beurteilung der Reaktion nach der Höhe der Niederschläge, denn diese ballen sich einmal lockerer ein andermal fester zusammen; dies wurde bei der Schätzung möglichst in Betracht gezogen. Doch hatten

---

[1]) Die Präcipitinröhrchen wurden, schon um das Hineinfallen von Staub und Insekten zu verhüten, mit Glaskappen versehen.

sich die Niederschläge nach 24 Stunden (der Ablesezeit) meistens ziemlich gleichmäßig abgesetzt, und diese einfache Methodik reichte aus, um ein annähernd korrektes Bild von dem Verhältnis der Stärke der unter den *gleichen* Versuchsbedingungen ausgeführten Reaktionen einer und derselben Versuchsreihe (mit demselben Präcipitinserum) zu gewinnen. Absolute Werte sollen die Zahlen ja auch nicht darstellen.

Um möglichst viel Präcipität zu erhalten und dadurch den quantitativen Vergleich der Reaktionen zu erleichtern, wurden, wo angängig, 1 : 100-Lösungen verwandt. Durch den beträchtlichen Präcipitinzusatz (etwa 1 : 6) hoffte ich die präcipitable Substanz einigermaßen vollständig zu binden[1]) und der Lösung von Präcipität im Überschuß von präcipitabler Substanz nach Möglichkeit vorzubeugen. Doch ist es bei Versuchen, wo ein und dasselbe Lösung von erhitztem Serum vielleicht verschiedene Zustandsänderungen derselben präcipitablen Substanz, und ein und dieselbe Präcipitin vielleicht mehrere Präcipitine enthält, nicht leicht zu beurteilen, welche Komplikationen aus diesen Gründen eingetreten sind. Immerhin glaube ich, daß sie von irgendwelcher Tragweite nicht sein können, da bei gelegentlich vorgenommenen Versuchen mit verdünnteren Lösungen sowie mit wechselnden Mengen von Präciptin sich so ziemlich dieselben Verhältnisse ergaben, wie bei den 1 : 100-Lösungen. Im übrigen braucht auch die Tatsache, daß z. B. das 70°-Präcipitinserum mit nativem, mäßig erhitztem und ebenfalls mit gekochtem Serum reagiert, nicht notwendigerweise so gedeutet zu werden, daß dieses Präcipitinserum ebensoviel Partialpräcipitine enthalte. Im folgenden Kapitel soll dies begründet werden.

Ein Punkt sei noch hervorgehoben: die Spezifität der Reaktionen. Wie schon erwähnt, wurde bei jeder Versuchsreihe eine gleiche Serie artfremden erhitzten Serums ebenfalls mit demselben Präcipitinserum versetzt. Obgleich ich mit

---

[1]) Wie Eisenberg u. a. gezeigt haben, ist die Bindung zwischen Präcipitin und präcipitabler Substanz nie eine vollständige. Aus Versuchen von Michaelis und Fleischmann (Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **1**, 3, 1905) geht hervor, daß selbst ein verhältnismäßig großer Überschuß an Präcipitin nicht imstande ist, die gesamte präcipitable Substanz zu binden.

1 : 100-, also ziemlich konzentrierten Lösungen arbeitete, habe heterologe Reaktionen nicht wahrnehmen können. Ich gebe zu, daß infolge der den Lösungen von erhitztem Serum eigenen Opalescenz sehr leichte Trübungen wohl übersehen werden konnten; von Bedeutung können sie aber nicht gewesen sein; Fällungen fanden in artfremdem Serum jedenfalls nie statt. (Über Verwandtschaftsreaktionen siehe Seite 323.)

Heterologe Trübungen sind von mir (mit einwandfreien Präcipitinseris) während meiner nunmehr sechsjährigen Erfahrung mit der biologischen Methode in umfangreicher Gerichtspraxis überhanpt nur selten beobachtet worden. Andeutungen von Trübungen fanden in konzentrierten Lösungen (1 : 100 bis 1 : 200) von artfremdem Serum mitunter wohl statt, zur Flockenbildung kam es indessen nie. Wie Uhlenhuth und auch Nuttall, dem wir die Beobachtung dieser mit sehr hochwertigen Präcipitinseris in konzentrierten Lösungen artfremden Eiweißes nach längerer Zeit stattfindenden schwächeren Reaktionen verdanken, schon mehrmals betont haben, können letztere mit den spezifischen Reaktionen niemals verwechselt werden. Dies entspricht auch meinen Erfahrungen.[1])

Absättigungsversuche wurden von mir wegen ihrer Umständlichkeit und der ihnen anhaftenden Unsicherheit — wenigstens bei nicht äußerst genauem Arbeiten — nicht vorgenommen.

Es sollen demnächst ähnliche Versuche mit erhitztem Muskeleiweiß (Fleischpreßsaft) beschrieben und dann auch Betrachtungen darüber angestellt werden, wie die Gesamtergebnisse dieser Arbeit für die Untersuchung von durch Hitze denaturierten Eiweißstoffen in der Praxis zu verwerten sind.

Herrn W. M. Colles B. Sc., I. Assistenten in meinem Laboratorium, bin ich für seine Hilfeleistung, besonders was die Ausführung vieler Kontrollversuche anlangt, zu großem Dank verpflichtet.

---

[1]) Vergleiche auch Uhlenhuth, Weidanz und Wedemann, Technik und Methodik des biol. Verfahrens z. Nachweis v. Pferdefleisch: Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte 28, 364, 1908.

Kapitel IV.

Erörterung einiger theoretischer Fragen in bezug auf die experimentellen Befunde.

Welche molekulare Veränderung erleidet das Eiweiß beim Erhitzen in wässeriger Lösung? Als was müssen wir das durch Hitze veränderte, mit (Nativ-) Präcipitin aber noch mehr oder weniger reaktionsfähige Eiweiß betrachten? Können wir es mit einem nur teilweise verseiften Ester oder mit einer durch Hitze nicht völlig zersetzten Calciumbicarbonatlösung vergleichen? Wenn die „Inaktivierung" des Eiweißes analog diesen Vorgängen verliefe, so wäre der im erhitzten Eiweiß (mit Nativ-Präcipitin) noch reaktionsfähige Anteil als völlig unveränderte, als native präcipitable Substanz anzusehen. Oder erleidet das gesamte Eiweiß durch das Erhitzen eine gleichmäßige, einheitliche Veränderung, wobei intermediäre Produkte zwischen nativer und inaktiver präcipitabler Substanz entstehen können, welche Zwischenprodukte noch mehr oder minder die Eigenschaft beibehalten, durch Nativ-Präcipitin gefällt zu werden?

Bei dem Versuch, diese Frage zu beantworten, stoßen wir auf nicht geringe Schwierigkeiten. Auf rein chemischem Wege kann sie wohl überhaupt nicht gelöst werden; wir wissen ja selbst über das Wesen des scheinbar so einfachen Vorganges der Hitzekoagulation noch recht wenig. Die Immunitätslehre dagegen, mittels derer Methoden wir ja Unterschiede in der Eiweißzusammensetzung erkennen können, denen gegenüber die chemische Analyse — schon wegen der enormen Größe des Eiweißmoleküls — vollständig versagt, wird imstande sein, hierüber einige Aufklärung zu schaffen, aber auch mit Hilfe dieser Methoden wird die Beantwortung der Frage nicht leicht sein.

Betrachten wir zunächst die Ansichten über die Gruppen- oder Seitenkettenveränderung, welche dem erhitzten Eiweiß im Sinne der Ehrlichschen Theorie zugeschrieben werden. Da die theoretischen Ansichten hauptsächlich auf eingehenden Beobachtungen am Präcipitin beruht, so seien diese hier zuerst erwähnt.

Durch $^1/_2$stündiges Erhitzen bei 70 bis 80° wird das Präcipitin inaktiviert, d. h. es verliert seine präcipitierende Eigenschaft

Von Müller[1]), Kraus und v. Pirquet[2]), Eisenberg[3]), Michaelis[4]) wurde nun beobachtet, daß ein solches inaktiviertes Präcipitin die Fähigkeit besitzt, aktivem Präcipitin beigemischt, dieses an seiner präzipitierenden Eigenschaft zu hemmen bzw. die Präcipitation überhaupt zu verhindern. Dies wird bekanntlich folgendermaßen erklärt: Analog den Anschauungen über Toxin, *Toxoid*, Agglutinin, *Agglutinoid* wird (von Eisenberg) auch dem Präcipitin eine labile (hitzeunbeständige, toxophore) und eine haptophore (hitzebeständige) Gruppe zugeschrieben. Allein erstere besitzt die präcipitierende Eigenschaft, letztere ist nur bindungsfähig. Durch das Erhitzen geht die labile Gruppe verloren, es entsteht das (nur noch die haptophore Gruppe enthaltende) *Präzipitoid*. Die hemmende Wirkung des Präcipitoids wird so erklärt, daß die haptophore Gruppe, deren Affinität infolge des Verlustes der labilen Gruppe erhöht zu werden scheint, die präcipitable Substanz so vollständig und fest zu binden imstande ist, daß die labile präcipitationsfähige Gruppe des gleichzeitig oder nachträglich zugesetzten aktiven Präcipitins nicht mehr zur Geltung kommen kann. Die hemmende Wirkung ist spezifisch, d. h. das Präcipitoid ist nur fähig, dasjenige Präcipitin zu hemmen, aus welchem es durch Erhitzen entstanden ist, nicht aber fremdartiges Präcipitin.

Ähnliche Anschauungen bestehen nun — was uns hier hauptsächlich interessiert — über den Einfluß des Erhitzens auf die präcipitable Substanz (Eisenberg). Auch diese soll eine labile und eine haptophore Gruppe enthalten. Allein erstere veranlaßt mit dem Präcipitin den Niederschlag, letztere ist nur bindungs-, nicht aber präcipitationsfähig. Erstere wird durch das Erhitzen des Eiweißes zerstört, letztere ist hitzebeständig. Infolgedessen wird (stärker) erhitztes Eiweiß nicht mehr präcipitiert, wohl aber soll nach Zusatz von Präcipitin noch eine Bindung eintreten. Die durch Erhitzen veränderte präcipitable (präcipitogene) Substanz, welche jetzt also nur noch die nicht fällbare haptophore Gruppe besitzt, würde nach obiger Analogie *Präcipitogenoid* heißen.

In ähnlicher Weise nun, wie das Präcipitoid eine hemmende Wirkung auf aktives Präcipitin ausübt, hat nach Eisenbergs Angaben auch die inaktivierte präcipitable Substanz (das Präcipitogenoid) die Eigenschaft, die Fällung von

---

[1]) P. T. Müller, Münch. med. Wochenschr. 1902, 272.

[2]) R. Kraus und v. Pirquet, Centralbl. f. Bakt. 32, 60, 1902.

[3]) Ph. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. 31, 773, 1902. Autoreferat.

[4]) L. Michaelis, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 4, Heft 1/2, 1903. (Ref. Biochem. Centralbl. 1, 562, 1903.)

gleichzeitig vorhandenem und besonders von nachträglich zugefügtem nativem Eiweiß zu hemmen, bzw. zu verhindern. Die Erklärung ist dieselbe wie oben: Die bindungsfähige (haptophore) Gruppe des Präzipitogenoids bemächtigt sich des Präcipitins; dadurch wird letzterem die Fähigkeit genommen, mit dem nativen Eiweiß unter Niederschlagsbildung zu reagieren.

Letztere Angabe wurde durch Obermeyer und Pick[1]), wie es scheint, bestätigt; diese Forscher fanden, daß ein gekochtes (aber nicht koaguliertes) Serum, welches die Eigenschaft verloren hatte, mit dem Präcipitin spezifische Niederschläge zu geben, die Fähigkeit gewonnen hatte, nativem Serum beigemischt, auch dieses an der Präcipitinreaktion zu hindern. Obermeyer und Pick erklären dies folgendermaßen: „*Wir schreiben dieses Phänomen der Wirkung zweier hemmenden Substanzen zu, von denen die eine im normalen Serum bereits voehanden ist, und die beide, wie sich durch geeignete Versuche feststellen läßt, mit dem Immunserumpräcipitin in einer Weise reagieren, daß es für das Normalserumpräcipitin nicht mehr empfänglich ist; ein Zusammenhang mit der sog. „präcipitablen“ Substanz der Autoren ließ sich nicht nachweisen. Für beide hemmende Substanzen gilt eine gewisse Spezifität; sie ist freilich, wie dies bei all den in Rede stehenden Phänomenen der Fall ist, keine absolute.*“

Dieser dem inaktivierten Serum von Eisenberg und Obermeyer und Pick zugeschriebene hemmende Einfluß schien mir nur für die Deutung meiner Resultate, besonders was die Verzögerung anbetrifft, welche bei den Reaktionen von erhitztem Serum mit Nativ-Präcipitin beobachtet wurde, von Wichtigkeit zu sein. Denn wenn wir mit Eisenberg annehmen, die präcipitable Substanz enthalte *eine* labiale (präcipitationsfähige) und eine haptophore Gruppe, so sind wir gezwungen, uns die Inaktivierung des Serums durch Hitze ähnlich zu denken wie die Zersetzung von z. B. einer Calciumbicarbonatlösung: Durch Erhitzen der Bicarbonatlösung (natives Eiweiß) wird die Hälfte des CO_2

[1]) Obermeyer und Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1903, 660; ibid. 1904, 226 (Anmerkung).

(labile Gruppe) abgespalten, die andere CO_2-Gruppe (haptophore) ist hitzebeständig. Je nach der Erhitzung wird das Bicarbonat mehr oder weniger vollständig in Carbonat (Präcipitogenoid) verwandet, ohne daß Zwischenprodukte entstehen. Demnach würde also eine mäßig erhitzte Eiweißlösung ein Gemisch darstellen von unveränderter präcipitabler Substanz und vollkommenem Präcipitogenoid; mit anderen Worten, das in einer erhitzten Eiweißlösung noch reaktionsfähige Eiweiß würde als vollkommen natives Eiweiß anzusehen sein.

Auf den ersten Blick scheint diese Auffassung, wie im folgenden gezeigt werden soll, sich mit den experimentellen Befunden zu decken: Wir haben gesehen, daß erhitztes Serum, selbst wenn es durch Nativ-Präcipitin noch reichlich gefällt wird, langsamer reagiert als natives Serum. Diese Verzögerung der Reaktion ist, wie bereits mehrfach erwähnt, eine charakteristische Eigenschaft des erhitzten Serums, sie tritt um so ausgeprägter in Erscheinung, je höher das Serum erhitzt worden ist. Durch die eben erwähnten Befunde von Eisenberg und Obermeyer und Pick schien mir diese Reaktionsverzögerung nun vorzüglich erklärt werden zu können: Das entstandene Präcipitogenoid hemmt die Reaktionsfähigkeit der noch übrig gebliebenen unveränderten präcipitablen Substanz. Und, da die Hemmungssubstanz, das Präcipitogenoid, im selben Maße zunehmen muß, wie die native präcipitable Substanz abnimmt, so muß nach dieser Auffassung die Hemmung um so deutlicher hervortreten, je stärker das Serum erhitzt worden ist, was ja mit der Beobachtung übereinstimmt.

Auch die Wirkungsweise des mit dem mäßig erhitzten Serum erzeugten Präcipitins könnte auf Grund dieser Auffassung leidlich erklärt werden. Die Injektionssubstanz, das $^1/_2$ Stunde lang bei 70° erhitzte Serum, wird, wie wir gesehen haben, durch Nativ-Präcipitin noch vorzüglich gefällt; infolgedessen müssen wir, wenn wir obige Auffassung gelten lassen, annehmen, ein derartig erhitztes Serum bestehe in der Hauptsache noch aus unveränderter präcipitabler Substanz und nur zum geringeren Teil aus Präcipitogenoid. Das hiermit gewonnene Präcipitinserum würde demgemäß hauptsächlich Nativ-

Präcipitin, in geringerem Maße Präcipitogenoid-Präcipitin enthalten, denn nach Obermeyer und Pick ist das Präcipitogenoid (gekochtes, mit Nativ-Präcipitin nicht mehr reagierendes Serum) fähig, im Tierkörper Präcipitine hervorzurufen, welche gekochtes Serum präcipitieren (siehe unten). Betrachten wir nun daraufhin die Reaktionsweise des mit dem 70°-Serum erhaltenen Präcipitins: Es reagiert am stärksten mit dem bei 70 bis 80° erhitzten Serum, relativ schwächer mit nativem, am schwächsten mit 100°-Serum. Mit Hilfe der Partialpräcipitine würde dies nun wie folgt erklärt werden können: Bei der Reaktion mit nativem Serum kann allein der Nativ-Präcipitinanteil, bei dem 100°-Serum wiederum allein der Präcipitogenoid-Präcipitinanteil zur Wirkung kommen, daher in diesen beiden Fällen auch die schwächeren Reaktionen; auf das bei 70 bis 80° erhitzte Serum können dagegen beide Präcipitine wirken, infolgendessen muß hier die stärkste Reaktion eintreten. — Dies würde auch ungefähr der Ansicht von Obermeyer und Pick[1]) entsprechen, denn diese Forscher erklärten die „Reaktionsbreite" des mit dem erhitzten Serum erzeugten Präcipitins dadurch, daß die Injektionssubstanz mehrere Zustandsphasen nebeneinander enthalte, welche je nach ihrem quantitativen Verhältnis die entsprechenden Präcipitine bilden. Die Reaktionsbreite beruht nach diesen Autoren also auf der Bildung von *Partial*präcipitinen, und die Reaktionsfähigkeit des (mit dem erhitzten Serum erhaltenen) Präcipitins mit nativem Serum wird (wenn ich Obermeyer und Pick recht verstehe) in der Tat so erklärt, daß das zur Vorbehandlung verwandte erhitzte Serum (neben anderen Zustandsphasen) auch natives Eiweiß enthält.[2])

Hinzugefügt sei noch, daß die Annahme, worauf die eben gegebene Erklärung der Resultate beruht, nämlich daß das mäßig erhitzte Serum, was die Reaktionsfähigkeit und den antigenen Charakter desselben betrifft, gleichbedeutend sei

---

[1]) Obermeyer und Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1904, 266.

[2]) Demnach müßte nun selbst gekochtes Serum noch geringe Mengen von unveränderter nativer präcipitabler Substanz enthalten, denn nach längerer Vorbehandlung mit gekochtem Serum wird das Präcipitin nach Obermeyer und Pick auch für natives Serum empfindlich (siehe weiter unten).

mit einem Gemisch von nativem und stärker erhitztem Serum, mir noch an Beweiskraft zu gewinnen schien durch eine Angabe von Obermeyer und Pick[1]): „*Etwas ähnliches* (wie das mit dem bei 70⁰ erhitzten Serum erzeugte Präcipitin) *läßt sich in der Weise erzielen, daß man ein Kaninchen mit einem Gemisch eines Normalserums und eines gekochten Serums vorbehandelt.*“

So wie im vorgehenden beschrieben, glaubte ich nun auch anfangs die Resultate deuten zu müssen, bis ich dann durch besondere Versuche feststellte, daß die experimentellen Angaben, worauf die obige Erklärung sich hauptsächlich stützt, den Tatsachen nicht entsprechen: Zunächst zeigten meine Versuche, daß das inaktivierte Serum (Präcipitogenoid) die ihm von Eisenberg und Obermeyer und Pick zugeschriebene hemmende Wirkung gar nicht besitzt,[2]) daß also selbst dann, wenn die Inaktivierung des Serums analag dem oben erwähnten Beispiel (Zersetzung einer Calciumbicarbonatlösung) verliefe, wir die Verzögerungserscheinungen hierdurch

---

[1]) Obermeyer und Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1903, 660.

[2]) Die experimentellen Belege für diese Angabe sollen an anderer Stelle veröffentlicht werden. Es sei hier nur kurz bemerkt, daß ich auf Grund eingehender Versuche zu dem Resultate gelangte, daß der spezifische Hemmungseinfluß der inaktivierten präcipitablen Substanz, wenn hier überhaupt von einer spezifischen Hemmung gesprochen werden darf, so außerordentlich gering ist, daß er praktisch nicht in Frage kommen kann. Von Hinderung bzw. Verminderung der Niederschlagsbildung durch gleichzeitig vorhandenes inaktiviertes Serum (Präcipitogenoid) habe ich nichts bemerken können. (Den stark hemmenden Einfluß des Präcipitoids konnte ich dagegen vollauf bestätigen.)

Die haptophore Gruppe des Präcipitoids verhält sich daher grundverschieden von der „haptophoren“ Gruppe des „Präcipitogenoids“, und letzterer Ausdruck für inaktivierte präcipitable Substanz ist, da eine Bindung derselben mit dem Präcipitin von mir nicht nachgewiesen werden konnte, in dem Sinne, wie Präcipitoid für inaktiviertes Präcipitin gilt, kaum berechtigt. Wenn der Ausdruck Präcipitogenoid im folgenden dennoch gebraucht wird, so verstehe ich darunter lediglich ein durch Hitze derartig verändertes Eiweiß, welches durch Nativ-Präcipitin nicht mehr präcipitabel ist, wohl aber (nach Obermeyer und Picks Versuchen) noch antigene Eigenschaften besitzt und im Tierkörper Präcipitine hervorruft, welche dieses durch Hitze veränderte (inaktivierte) Eiweiß zu fällen vermögen.

nicht erklären könnten. Ferner ergab ein von mir angestellter Immunierungsversuch mit einem Gemisch von nativem und $^1/_2$ Stunde lang bei 85° erhitztem Serum ein Resultat, grundverschieden von dem, welches mit dem bei 70° erhitzten Serum erhalten wurde. Während letzteres schon nach wenigen Injektionen ein Präcipitin lieferte, welches mit 100°-Serum recht kräftig reagierte, war das durch Vorbehandlung mit dem Gemisch erzeugte Präcipitin selbst nach acht Injektionen (Immunisierungsdauer 4 bis 5 Wochen) unfähig, 100°-Serum zu präcipitieren.[1]) Das Präcipitin blieb überhaupt recht schwach, es schien, als wenn das native und das 85°-Serum sich bei der Präcipitinbildung gegenseitig gehemmt hätten; und in dem Falle, wo das 85°-Serum (infolge teilweiser Koagulation) in geringerer Menge zugegen war als das native, bildete sich ein Präcipitin, welches dem erhitzten Serum gegenüber überhaupt nicht reaktionsfähiger war als das nur mit nativem Serum erzeugte Präcipitin. (Vgl. die diesbez. Versuche S. 325 ff.)

Kurz, meine Versuche zeigten, daß das mäßig erhitzte Serum sich von einem Gemisch von nativem und stärker erhitztem Serum in deutlichster Weise unterscheidet, sowohl was die Reaktionsfähigkeit als auch den antigenen Charakter anlangt. Folglich ist auch die Annahme, die Reaktionsfähigkeit des erhitzten Eiweißes mit Nativ-Präcipitin beruhe auf noch unveränderter, nativer präcipitabler Substanz, unzulässig. Wir dürfen, wie dies auf Grund der Eisenbergschen Definition: *natives Eiweiß enthält eine labile und eine haptophore Gruppe, infolge der ersteren hat das Eiweiß die Eigenschaft, durch Nativ-Präcipitin gefällt zu werden*, berechtigt erscheint, umgekehrt, folgende experimentelle Definition: *alles durch Nativ-Präcipitin noch fällbare Eiweiß ist natives Eiweiß*, nicht aufstellen.

[1]) Der Unterschied ist um so bemerkenswerter, als das 70°-Serum, wenn wir nach seiner Reaktionsfähigkeit mit dem Nativ-Präcipitin urteilen, scheinbar noch nahezu den Charakter des nativen Serums besitzt, d. h. fast ebensogut gefällt wird wie dieses, während bei dem 85°-Serum die Inaktivierung schon so weit vorgeschritten ist (vgl. Tab. 3), daß auch das Gemisch desselben mit gleicher Menge nativen Serums (mit Nativ-Präcipitin) noch weniger reaktionsfähig ist als das 70°-Serum.

Wir kommen zweifellos zu einer befriedigenderen Erklärung der Gesamtresultate — und es ist wohl auch logischer — wenn wir uns den Einfluß des Erhitzens nicht wie oben, sondern als eine gleichmäßige Veränderung der gesamten Eiweißmoleküle vorstellen, was theoretisch aber nur dann möglich ist, wenn wir uns an der präcipitablen Substanz nicht wie Eisenberg, eine, sondern eine ganze Reihe von labilen präcipitablen Gruppen denken, welche je nach dem Hitzegrade mehr oder weniger vollständig abgespalten werden.[1]) (Vielleicht will die Ehrlichsche Theorie, obgleich bei ihr immer nur von „*der labilen Gruppe*" die Rede ist, dies auch gar nicht so wörtlich aufgefaßt wissen.) Wenn wir der präcipitablen Substanz somit mehrere labile Gruppen zuschreiben, so ist auch die Möglichkeit der Bildung von Mittelstufen zwischen nativer präcipitabler Substanz und Präcipitogenoid gegeben. Wir können uns jetzt leicht — je nach dem Hitzegrade — eine Reihe von allmählichen Übergängen vom nativen bis zum vollkommen inaktivierten Eiweiß denken, welche noch mehr oder weniger labile Gruppen besitzen und daher auch die Eigenschaft beibehalten, mehr oder minder gut durch Nativ-Präcipitin gefällt zu werden, bis wir schließlich zur Grenze kommen, wo die Fällbarkeit ganz aufhört (Präcipitogenoid).[2]) Auf diese Weise findet gerade die

[1]) Es soll noch betont werden, daß dies nicht etwa so aufgefaßt zu werden braucht, daß das bei einer gegebenen Temperatur erhitzte Eiweiß absolut gleichmäßig verändert sei. Es kann ja auch aus mehreren solcher Übergangsprodukte bestehen; aber sie werden nahezu gleich zusammengesetzt sein. Der Ausdruck „einheitliches Produkt" soll nur besagen, daß das erhitzte, noch reaktionsfähige Eiweiß nicht als Gemisch von vollkommenem Präcipitogenoid und völlig nativem Eiweiß angesehen werden darf.

[2]) Daß das durch Hitze vollkommen inaktivierte Eiweiß (Präcipitogenoid) seine labilen Gruppen sämtlich verloren hat, braucht wohl nicht notwendigerweise aus der Reaktionslosigkeit gefolgert zu werden. Es genügt die Annahme, daß die wenigen noch übrig gebliebenen labilen Gruppen eine sichtbare Reaktion (mit Nativ-Präcipitin) nicht mehr herbeizuführen vermögen. Bei letzterer Annahme erscheint mir die auf Seite 345 erwähnte Tatsache, daß das mit vollständig inaktiviertem (gekochtem) Serum gewonnene Präcipitin nach langer Immunisierung auch für natives Serum empfindlich wird (Obermeyer und Pick), leichter verständlich. (Vgl. den Schluß dieser Abhandlung.)

Hemmung — die Verzögerung der Niederschlagsbildung, welche bei allen erhitzten Serumlösungen, nicht aber (wenigstens nicht von mir) bei künstlich hergestellten Gemischen von nativem und gekochtem Serum beobachtet wurde — eine plausible Erklärung, denn es ist ja leicht denkbar, daß solche Produkte, denen nur noch ein Teil der reaktionsfähigen Gruppen erhalten geblieben ist, langsamer und unvollständiger reagieren sollten, als vollkommen intaktes Eiweiß.

Das $^1/_2$ Stunde lang bei 70° erhitzte Serum ist hiernach also ein gleichmäßig zusammengesetztes Zwischenprodukt, welches, da es durch Nativ-Präcipitin noch so vorzüglich gefällt wird, dem nativen Eiweiß noch ziemlich nahe stehen muß, d. h. nur wenige seiner labilen Gruppen verloren hat. Nach dieser Auffassung muß auch das mit dem 70°-Serum erzeugte Präcipitin als einheitliches Präcipitin angesehen werden, welches eben diesem Zwischenprodukt entspricht. Die Reaktionsweise des 70°-Präcipitins ist mit dieser Annahme gut vereinbar: Es reagiert am kräftigsten mit dem bei 70 bis 80° erhitzten Serum, schwächer mit nativem, am schwächsten mit 100°-Serum. Dies ist nun leicht verständlich, denn ebenso wie das Nativ-Präcipitin nicht nur natives, sondern — wenn auch in geringerem Maße — ebenfalls erhitztes Serum (die Zwischenprodukte) zu fällen imstande ist, so muß umgekehrt auch das Zwischenprodukt-Präcipitin fähig sein, nicht allein mit dem Zwischenprodukt, sondern (in geringerem Maße) auch mit nativem Serum zu reagieren. Und ferner, da das Zwischenprodukt (womit das Präcipitin erzeugt wurde) etwa in der Mitte steht zwischen nativem Serum und dem Präcipitogenoid, so ist es erklärlich, daß das Zwischenprodukt-Präcipitin ebenfalls mit dem 100°-Serum und natürlich erst recht mit dem bei 80 bis 90° erhitzten reagiert. Auch ist es klar, daß das Präcipitin mit dem 70 bis 80°-Serum am stärksten reagieren muß, denn dieses steht der Injektionssubstanz ja am nächsten. (Vgl. Tab. 5, S. 321.)

Mit Hilfe dieser Annahme, daß die präcipitable Substanz anstatt einer labilen Gruppe, eine Reihe derselben enthält, wodurch also die Bildungsmöglichkeit einer einheitlichen Zustandsänderung gegeben ist, welche nicht alle, sondern nur einen Teil der präcipitablen Gruppen verloren hat, findet das

Verhalten des erhitzten Eiweißes zweifellos eine ungezwungenere Erklärung als auf Grund der ersteren Auffassung.[1]) Ein starkes Argument für den einheitlichen Charakter des (z. B. bei 70°) erhitzten Serums dürfte auch die bereits erwähnte Tatsache sein, daß es kräftig präcipitinbildend wirkt, im Gegensatz zu dem Gemisch von nativem und 85°-Serum, welche beiden Zustandsphasen sich bei der Immunisierung gegenseitig hemmen.

Ein Punkt muß noch erörtert werden. Die Verzögerungserscheinungen, welche bei der Reaktion von Nativ-Präcipitin mit erhitztem Serum so typisch sind, sollten nach obiger Auffassung eigentlich auch umgekehrt bei der Reaktion des 70°-Präcipitins mit nativem Serum zu beobachten sein. Der unnormale Verlauf — die Verzögerung der Flockenbildung — müßte sich jedesmal dann zeigen, wenn ein Präcipitin mit Eiweiß anderer Zustandsänderung reagiert als der, mittels welcher das Präcipitin erzeugt wurde, d. h. die Präcipitinreaktionen sollten wie folgt verlaufen:

Nativ-Präcipitin	+ natives Serum	= *Normaler*	Verlauf der Reaktion.
„	+ erhitztes „	= *Verzögerung*	„ „
70°-Präcipitin	+ 70°-Serum	= *Normaler*	„ „ „
„	+ natives Serum	= *Verzögerung*	„ „
„	+ 100°-Serum	= „	„ „

Diese Forderung scheint mir indessen bei den Reaktionen des

[1]) Vielleicht müssen wir auch am Präcipitin mehrere labile Gruppen annehmen, denn enthielte es nur eine, so müßte die Inaktivierung so verlaufen, wie oben eingehend erörtert wurde, d. h. das mäßig erhitzte noch reaktionsfähige Präcipitin würde gleichbedeutend sein mit einem Gemisch von aktivem Präcipitin + Präcipitoid. Wir wissen nun aber, daß schon geringe Mengen von Präcipitoid genügen, um die präcipitierende Eigenschaft von aktivem Präcipitin zu hemmen und zu verhindern. Andererseits haben wir gesehen, daß ein $1/2$ Stunde lang bei 70° erhitztes Präcipitinserum noch recht gut — nur langsam — präcipitiert. (Siehe die Versuche S. 314—315.) Dies ist wohl schwer vereinbar mit der Auffassung, das Serum enthalte (neben aktivem Präcipitin) wirkliches Präcipitoid. Wir müßten denn schon annehmen, daß bei dem $1/2$ stündigen Erhitzen auf 70° nur ein äußerst geringer Prozentsatz in Präcipitoid verwandelt wird. Wenn wir uns am Präcipitin dagegen mehrere labile Gruppen denken, so können wir uns vorstellen, daß durch mäßiges Erhitzen ein einheitlich verändertes, intermediäres Produkt entsteht, welches zwar noch imstande ist zu präcipitieren, aber nur unvollständig und mit Verzögerung. (Vgl. hierzu auch die Versuche von L. Michaelis, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 4, H. 1/2, 1903. Ref. Biochem. Centralbl. 1, 562. (Das Original stand mir nicht zur Verfügung.)

70°-Präcipitins nicht ganz erfüllt zu sein. Allerdings beobachtete ich, daß ein 70°-Präcipitin, welches mit in schwach alkalischer Lösung erhitztem Serum erzeugt worden war, in der Tat schneller mit 70 bis 80°-Serum reagierte als mit nativem und 100°-Serum; von diesen beiden (in bezug auf die Injektionssubstanz) extremen Zustandsänderungen reagierte das 100°-Serum in normalerer Weise. Dagegen aber fällten die mit nicht alkalisiertem (bei 70° erhitztem) Serum gewonnenen Präcipitinsera das native Serum nicht merklich langsamer als das bei 70 bis 80° erhitzte, eher war das Gegenteil der Fall; das 100°-Serum wurde indessen entschieden langsamer gefällt. — Selbstverständlich beziehen sich diese Angaben auf besondere Versuche mit Lösungen, deren Konzentrationen so abgestimmt waren, daß sie mit dem Präcipitin die gleiche Niederschlagsmenge ergaben. — Es sind hier aber noch weitere Beobachtungen nötig, um diese Verhältnisse völlig aufzuklären.

Zum Schluß seien an der Hand der mitgeteilten Resultate und einiger diesbezüglichen Befunde anderer Autoren Betrachtungen darüber angestellt, ob sich in bezug auf die Reaktionsfähigkeit der mit denaturiertem Eiweiß erzeugten Präcipitine gegenüber dem denaturierten Eiweiß und der Muttersubstanz irgendwelche Gesetzmäßigkeiten zeigen.

Von Bedeutung ist der Unterschied in der Reaktionsweise der Präcipitinsera kürzerer und längerer Immunisierung. Es konnte allgemein beobachtet werden, daß das mit dem $^1/_2$ Stunde lang bei 70° erhitzten Serum gewonnene Präcipitin nach kürzerer Immunisierung, wo es das 70 bis 80°-Serum meistens schon kräftig zu fällen imstande war, nur schwach auf natives und auf 100°-Serum wirkte, nach längerer Vorbehandlung aber deutlich (nicht nur absolut, sondern auch relativ) an Wirksamkeit für diese beiden der Injektionssubstanz gegenüber extremen Zustandsänderungen gewann, namentlich was die Fällbarkeit von nativem Serum anlangt. Beispielsweise reagierte das mit dem in schwach alkalischer Lösung erhitzten Serum erzeugte Präcipitin mit nativem Serum nach der vierten Injektion noch kaum, nach der achten Injektion dagegen fast ebensogut (was die Niederschlagsmenge anlangt) wie mit dem 70 bis 80°-Serum. (Vgl. S. 324.)

Es ist interessant, hiermit die Verhältnisse zu vergleichen, wie sie von Obermeyer und Pick[1]) bei der Immunisierung

[1]) Obermeyer und Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1903, 660.

mit gekochtem (also mit einem durch Nativ-Präcipitin überhaupt nicht mehr fällbaren) Serum gefunden wurden. Obermeyer und Pick beobachteten, daß dieses Präcipitinserum, welches mit „einige Zeit" gekochtem, nicht koaguliertem Rinderserum erhalten worden war, in der ersten Zeit der Immunisierung vornehmlich auf das gekochte, dann in geringerem Maße auf Sera, die bei 60 bis 80° verschieden lange erhitzt worden waren, reagierte, aber gar nicht auf natives Serum. Erst im Verlaufe längerer Immunisierung wurde das Präcipitin auch für natives Serum empfindlich. In welchem Maße, haben Obermeyer und Pick leider nicht mitgeteilt.

Die Resultate haben also mit den oben angeführten eine große Ähnlichkeit.

Löffler[1]) immunisierte Kaninchen mit Hühnereiweiß, welches in völlig trocknem Zustande $^1/_2$ Stunde lang bei 150° erhitzt worden war, und erhielt (schon nach zwei Injektionen von je 2 g) ein Präcipitin, welches sowohl die Lösungen des erhitzten als auch des nicht erhitzten Eiweißes präcipitierte. (Über das quantitative Verhältnis der Reaktionsfähigkeit ist nichts vermerkt.) Versuche mit trocken erhitztem Blut ergaben das gleiche Resultat. — Wie nun meine Versuche gezeigt haben, verliert Blutserum infolge dieses $^1/_2$stündigen Erhitzens bei 150° seine Präcipitierbarkeit mit Nativ-Präcipitin vollständig (siehe diese Abhandlung, Kap. I). Angesichts dieser völligen Reaktionslosigkeit des erhitzten Eiweißes ist es interessant, daß bei der Immunisierung mit demselben — ebenso wie bei Obermeyer und Picks Versuch mit gekochtem Serum die Eigenschaft des nativen Eiweißes sich dennoch durchzuringen vermag. Es sollen gleich noch weitere Beispiele angeführt werden, wo dasselbe in vielleicht noch prägnanterer Form hervortritt.

Löfflers[1]) Immunisierungsversuch mit (flüssigem) Eiweiß, welches im Autoklaven „einige Zeit" bei 150° erhitzt worden war, ergab indessen ein von den obenerwähnten Befunden abweichendes Resultat, nämlich ein Präcipitin, welches nur die Injektionssubstanz, nicht aber natives Eiweiß (und auch nicht trocken auf 150° erhitztes Eiweiß) zu prä-

---

[1]) Löffler, Deutsche med. Wochenschr. 1904, 1913.

cipitieren vermochte. Der Grund ist vielleicht der hohe Hitzegrad (flüssiges Eiweiß!). Wahrscheinlich aber ist die Immunisierung nicht genügend lange fortgesetzt worden. (Über die Dauer der Vorbehandlung ist hier nichts angegeben.)

Verglichen mit den eben angeführten Immunisierungsversuchen mit allein durch Hitze denaturiertem Eiweiß, dürften noch folgende Befunde von Interesse sein:

Wie bereits auf S. 324ff. angedeutet, beschäftigte ich mich mit der Frage, ob ein durch Alkali gänzlich inaktiviertes Serum (Alkalialbuminat) imstande sei, Präcipitine hervorzurufen, welche die Fähigkeit besitzen, dies durch Alkali veränderte Serum zu fällen. Von diesen (noch nicht ganz abgeschlossenen) Versuchen möchte ich hier schon mitteilen, daß ich mit durch NaOH bis zur völligen Reaktionslosigkeit denaturiertem Pferdeserum ein Präcipitin erhielt, welches sowohl das durch NaOH veränderte als auch natives Serum zu präcipitieren vermochte, und zwar reagierte das Präcipitin mit nativem Serum[1]) nicht erst nach längerer Immunisierung, sondern schon von Anfang an.

---

[1]) Diese Versuche wurden, wie ich hier gleich hervorheben möchte, vorwiegend aus praktischen Gründen vorgenommen, und zwar im Interesse der Differenzierung erhitzter, unlöslich gewordener Eiweißstoffe. Denn wenn in dieser Abhandlung auch gezeigt werden konnte, daß wir mit einem Nativ-Präcipitinserum noch Serum zu differenzieren vermögen, welches trocken eine Stunde lang bei 130° und in Lösung eine Stunde lang bei 90° erhitzt worden ist, und ferner, daß es namentlich mit Hilfe des 70°-Präcipitinserums gelingt, erhitztes Eiweiß, ja selbst eine Stunde lang bei 100° erhitztes, mit bestem Erfolg der Herkunft nach zu unterscheiden, so muß doch bedacht werden, daß es sich da um Laboratoriumsversuche handelt, bei denen die Versuchsbedingungen nach Bedarf geregelt werden konnten. In der Praxis gestalten sich die Verhältnisse leider weit schwieriger, hier werden wir häufig Fälle haben, wo wir selbst mit dem 70°-Präcipitinserum nichts auszurichten vermögen, nämlich in den Fällen, wo das Eiweiß infolge des Erhitzens völlig unlöslich geworden ist. Hierdurch wird der Anwendung der Präcipitinmethode in der Praxis leider allzuoft eine Grenze gesetzt. Ich stellte mir daher die Frage: Können wir das koagulierte Eiweiß nicht durch Anwendung von Chemikalien in Lösung bringen und es dann in der entstandenen Verbindung differenzieren? Das geeignetste Lösungsmittel schien mir warme verdünnte Natronlauge zu sein. Durch diese wird das Eiweiß aber so verändert, daß es seine Reaktionsfähig-

Dies Resultat erinnert an einen interessanten Versuch von L. Michaelis[1]). Dieser Forscher fand, daß „*peptisch angedautes*" Eiweiß, welches — obgleich es noch reichlich koagulables Eiweiß enthielt — seine Präcipitierbarkeit aber gänzlich eingebüßt hatte, bei der Immunisierung ein Präcipitin erzeugte, welches nicht nur auf das peptisch angedaute, sondern auch auf natives Eiweiß reagierte.

Aus allen diesen Befunden geht hervor, daß die mit den (durch Hitze oder andere Mittel) denaturierten Eiweißstoffen erzeugten Präcipitine im allgemeinen nicht nur die Injektionssubstanz, sondern mehr oder minder auch die Muttersubstanz, das native Eiweiß zu fällen vermögen.

Während der ersten Zeit der Immunisierung reagieren die Antikörper (wenigstens die, welche mit dem durch Erhitzen in wässeriger Lösung denaturierten Eiweiß gewonnen sind) fast nur mit dem denaturierten Eiweiß, bei längerer Immunisierung besteht aber die Tendenz, daß sie sich — ohne ihre Wirksamkeit für das denaturierte Eiweiß zu verlieren — immer mehr dem Charakter des ursprünglichen nativen Eiweißes anpassen. Letzteres zeigt sich selbst dann, wenn die Injektionssubstanz schon so weit verändert ist, daß sie mit dem Nativ-Präcipitin überhaupt nicht mehr zu reagieren vermag, also die Eigenschaft des nativen Eiweißes scheinbar völlig verloren hat.[2])

Eine befriedigende Erklärung letzterer Tatsache wird schwer zu geben sein. Obermeyer und Pick scheinen, wie

---

keit, selbst mit dem 70°-Präcipitin, gänzlich einbüßt. Es wurden daher Versuche angestellt, um zu erforschen, ob es durch Vorbehandlung von Kaninchen mit durch NaOH verändertem, vorher bei etwa 70° erhitztem Serum gelingt, ein Präcipitin zu erzeugen, welches mit diesem zu reagieren vermag. Die Versuche waren in der Tat erfolgreich, und nach den Vorversuchen mit dem erhaltenen Präcipitin zu urteilen, werden wir mit Hilfe desselben imstande sein, auch die durch die Unlöslichkeit des erhitzten Eiweißes bedingte Schwierigkeit zu überwinden.

[1]) L. Michaelis, Deutsche med. Wochenschr. 1904, 1240.

[2]) Eine gewisse Analogie besteht hier also mit der Antitoxinbildung durch inaktiviertes Toxin, das Toxoid.

bereits erwähnt, speziell bei ihren Versuchen anzunehmen, daß das allmähliche Empfindlichwerden des Präcipitins für natives Eiweiß darauf zurückzuführen sei, daß die Injektionssubstanz, das durch Kochen inaktivierte Serum, noch Spuren von nativem Eiweiß enthalte, welche sich erst nach längerer Vorbehandlung geltend machen können. Daß es sich hierbei um wirklich natives Eiweiß, um unveränderte präcipitable Substanz handelt, halte ich — wie schon aus meinen vorhergehenden Ausführungen hervorgeht — für sehr unwahrscheinlich. Wahrscheinlicher ist schon, daß das gekochte Eiweiß noch nebenbei geringe Mengen von solchen Übergangsprodukten enthält, welche (wie z. B. das 1 Stunde bei 90° erhitzte Serum (s. Tab. 3) dem völlig inaktivierten Eiweiß zwar sehr nahe stehen, aber mit Nativ-Präcipitin noch schwach präcipitabel sind und daher die Wirkungsweise des Präcipitins nach längerer Immunisierung, wie oben beschrieben, vielleicht beeinflussen können. Ob wir aber die Resultate mit dem peptisch angedauten Eiweiß (Michaelis) und meine Versuche mit dem durch NaOH inaktivierten Serum in ähnlicher Weise erklären dürfen, ist recht fraglich, denn hier verläuft der Inaktivierungsvorgang doch wohl wesentlich anders als beim einfachen Erhitzen. Diese Resultate unterscheiden sich von dem mit dem gekochten Serum erhaltenen auch darin, daß das Präcipitin bereits von Anfang an für natives Serum empfindlich ist.

So schwierig die Erklärung dieser verwickelten Verhältnisse auch sein mag, die Tatsache ist interessant, daß der Tierorganismus fähig ist, die durch Hitze, Alkalien, Enzyme veränderten, augenscheinlich bis zur völligen Inaktivierung denaturierten Eiweißstoffe derartig zu verarbeiten, daß der Charakter des nativen Eiweißes wieder zum Ausdruck kommt. Man möchte — namentlich in Hinsicht auf die Versuche mit dem durch NaOH und Pepsin denaturierten Eiweiß — fast annehmen, daß im Tierkörper eine Art Regeneration der dem nativen Eiweiß eigenen Gruppen stattfindet.

Über die Reaktion der Gallensäuren mit Rhamnose bzw. δ-Methylfurfurol.

Von

Carl Neuberg.

(Aus der chemischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität zu Berlin.)

Vor 4 Jahren haben C. Neuberg und D. Rauchwerger[1]) mitgeteilt, daß Cholesterin auf Zusatz einer wässerigen Lösung von Rhamnose oder des daraus entstehenden δ-Methylfurfurols plus konzentrierter Schwefelsäure eine schöne Himbeerfärbung annimmt, die nach Zugabe von Äthylalkohol oder anderen organischen Solvenzien einen deutlichen Absorptionsstreifen in Grünblau aufweist. Wie wir schon damals betont haben, verhalten sich ähnlich dem Cholesterin Substanzen aus der Campher- und Terpengruppe sowie die Gallensäuren. Über die letzteren haben Neuberg und Rauchwerger folgendes angegeben:

> „Zunächst konnten wir feststellen, daß sowohl freie Gallensäuren wie Glykocholsäure dieselben Farben- und Spektralerscheinungen zeigen. Da letztere leichter in Wasser als in Alkohol löslich ist, kann hier die Probe auch in wässeriger Lösung angestellt werden; auch kann die Schwefelsäure in diesem Falle durch rauchende Salzsäure ersetzt werden. Die Reaktion fällt schon mit einer Spur Glykocholsäure äußerst intensiv aus. Zum Unterschied vom Cholesterin gewahrt man bei den Gallensäuren im auffallenden Licht eine deutliche grüne Fluorescenz etc."

[1]) Festschrift für E. Salkowski, Berlin 1904; Chem. Centralbl. 1904, II, 1434.

Genau die gleiche Reaktion beschreibt nun jüngst A. Jolles[1]) als eine neue Gallensäurenprobe! Es ist dieses um so merkwürdiger, als Jolles die Mitteilung von Neuberg und Rauchwerger unzweifelhaft gekannt hat, wie daraus hervorgeht, daß er sie in anderem Zusammenhange zitiert.

Die Reaktion ist an sich belanglos, da an guten Gallensäureproben kein Mangel ist. Die von Jolles vorgeschlagene Form des Nachweises von Gallensäuren mittels der Rhamnoselösung ist jedoch direkt zu verwerfen, da nach Einverleibung hydroaromatischer Körper (Terpene) im Harne Substanzen auftreten können, die gleichfalls bei dem Zusammentreffen mit δ-Methylfurfurol fluorescieren.

Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, daß, wie schon A. Windaus[2]) betont hat, die Farbenproben mit Furfurol und δ-Methylfurfurol nicht als Klassenreaktionen gelten dürfen; außer mit den schon früher erwähnten Substanzen tritt eine ähnliche Färbung z. B. auch mit Oleinsäure ein.

---

[1]) A. Jolles, Über eine neue Gallensäurenreaktion und über den Nachweis der Gallensäuren im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. 57, 30, 1908 und Ber. d. Deutsch chem. Ges. **41**, 2766, 1908.

[2]) Arch. d. Pharm. 246, 123, 1908.

Verhalten der drei Phtalsäuren im Organismus des Hundes.

Von

M. Ch. Porcher.

(Aus dem Chemischen Institut der Ecole Nationale Vétérinaire in Lyon.)

(Eingegangen am 3. Oktober 1908.)

M. Nencki beschrieb in einer seiner ersten Arbeiten[1]) zwei Tatsachen, welche das Schicksal der aromatischen Verbindungen im tierischen Organismus betreffen:

1. den Widerstand des Benzolkerns, an dem ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Seitenketten ersetzt sind;

2. die Paarung der Carboxylgruppen, die bei der Oxydation dieser Seitenketten entstehen, mit dem Glykokoll.

Diese dem Anscheine nach so zwingenden Schlußfolgerungen haben sich in der Folge nicht immer bewahrheitet, und besonders in betreff der zweiten weiß man, daß die Bindung von CO_2H an Glykokoll nicht notwendig erfolgt. Es tritt dieses wohl bei der Toluylsäure (Kraut), Salicylsäure (Bertagnini), Anisylsäure (Schultzen und Graebe) ein, aber nicht bei der Cuminsäure (Kraut und Hoffmann).[2])

Es schien mir interessant, festzustellen, was aus den drei in den Tierkörper eingeführten Phtalsäuren werden würde. Ich habe Hunde benutzt, obgleich Nencki (aus nicht ersichtlichen Gründen) voraussetzt, daß die Hunde wegen der ihnen eigenen Fähigkeit, reichlich Hippursäure zu bilden, nicht zu gebrauchen seien.

---

[1]) M. Nencki, Die Oxydation der aromatischen Verbindungen im Tierkörper. Inaug.-Diss. Berlin, 2. August 1870. — Reicherts und Du Bois-Reymonds Arch. 1870, 399. — Op. Nencki, 1, 17.

[2]) Siehe die unter [1]) zitierten Arbeiten von Nencki.

Verhalten der Ortho-phtalsäure.

Die Orthosäure ist die einzige der drei Phtalsäuren, die schon Gegenstand mehrerer experimenteller Untersuchungen gewesen ist.

Schultzen und Graebe[1]) behaupten, eine in Wasser auffallend lösliche, aber durch Äther schwer zu extrahierende stickstoffhaltige Säure gefunden zu haben, jedoch in so geringer Menge, daß sie zur Analyse nicht ausreichte.

Nencki[2]) hatte beim Menschen nach Einführung von 2 g ein ebenso negatives Resultat. Hingegen fand er beim Hunde nach einer Dosis von 1,5 g im Harne unveränderte Phtalsäure. Nichtsdestoweniger schloß Nencki aus diesen widersprechenden und so wenig genauen Resultaten, daß die aromatischen Säuren vom Organismus nicht angegriffen werden, und daß sie sich wahrscheinlich mit dem Glykokoll verbänden.

Nach Juvalta[3]) wird dagegen der Benzolkern der Orthophtalsäure im Hundekörper verbrannt. Zu dem gleichen Schlusse sind auch Marfori und Giusti[4]) gelangt.

Es folgen nun meine eigenen Untersuchungen

Eine 10 kg schwere Hündin erhielt in Brühe 28 g Orthophtalsäure im Laufe von 6 Tagen (4 und 4 und 4 und 6 und 5 und 5 g) in löslicher Form als Natronsalz; die tägliche Dosis wurde zur Hälfte morgens um 8 Uhr und der Rest abends um 6 Uhr gegeben. Der bis zum übernächsten Tage nach der letzten Verabfolgung aufgefangene Harn wurde im Vakuum konzentriert.

Ein erster Versuch wurde mit einem kleinen Teile des Rückstandes ausgeführt, der von sirupartiger Beschaffenheit war. Man säuert mit etwas SO_4H_2 an. Sie verursacht eine langsame Fällung einiger vereinzelter Krystalle, die schwer zu reinigen sind; sie geben die Fluoresceinreaktion mit Resorcin.

---

[1]) Reichert und Du Bois-Reymonds Arch. 1867, Heft II.

[2]) loc. cit.

[3]) Juvalta, Ist der Benzolkern im Tierkörper zerstörbar? Zeitschr. f. physiol. Chem. 13, 26, 1889.

[4]) Marfori und Giusti, Bol. d. Sc. Med. 1897 und Ref. in Malys Jahrb. 1897, 82.

Der sirupöse Rückstand wird heiß mit starkem Alkohol behandelt; nach vollständigem Erkalten enthält der hinterbleibende Niederschlag nur Mineralsalze: Chloride, Sulfate, Phosphate; er ergibt keineswegs Fluoresceinreaktion, während einige Tropfen der alkoholischen Flüssigkeit nach dem Verdampfen einen Rückstand bilden, der sehr deutlich die Phtaleinreaktion mit Resorcin hervorbringt.

Es ist also sicher, daß diese alkoholische Flüssigkeit die ganze Phtalsäure enthält, die der Verbrennung im Körper entgehen konnte.

Man destilliert sie im Vakuum, der Alkohol geht über und nimmt das Wasser mit, und man erhält einen noch konzentrierteren Sirup als den ersten; nach Zusatz von Salzsäure fällt nur ein sehr schwach brauner Niederschlag von Phtalsäure aus, den man durch Lösen in überschüssigem heißem Wasser und Behandlung mit Tierkohle reinigt; nach dem Filtrieren und Abkühlen setzen sich einige Nadeln ab, die 0,17 g wiegen.

Ein Teil dieses Sirups wurde mit Schwefelsäure bis zum Gehalt von 5 % versetzt und zur Untersuchung auf Glykokoll 24 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt.

Nach Neutralisation der Flüssigkeit mit Bariumcarbonat in der Hitze und Filtration fiel die Prüfung auf Glykokoll mit Hilfe von frisch gefälltem Kupferoxydhydrat negativ aus; denn es gelang nicht, das so charakteristische Glykokollkupfer zu erhalten.

In dem gesammelten Harn ist also kein Produkt einer Verbindung von von Ortho-phtalsäure mit Glykokoll; das ist dasselbe Resultat, zu dem Juvalta schon gekommen war.

Ich habe nicht geprüft, ob bei Ortho-phtalsäurefütterung die Faeces Phtalsäure enthalten; Juvalta, der nach jener Richtung hin Untersuchungen angestellt hatte, gab an, daß in einem Falle 29,11 % und in einem zweiten 23,21 % durch die Exkremente ausgeschieden worden waren.

Wir werden im weiteren Verlaufe bei der Tere-phtalsäure sehen, welche Resultate meine Untersuchung über das Auftreten der letzteren in den Faeces ergeben hat; aber ich möchte schon jetzt darauf hinweisen, daß Juvalta in 2 Tagen einem Hunde von 42 kg die starke Dosis von 22,4 g Ortho-phtalsäure verabfolgt hatte. Man kann also verstehen, daß ein Teil der

Resorption durch die Darmschleimhaut hat entgehen können, und dann durch die Faeces eliminiert wurde. Bei Verabfolgung von kleinen Dosen wird man einem solchen Verhalten kaum begegnen.

Trotz dieser Versuchsanordnung, die man für nicht einwandfrei ansehen kann, hat Juvalta konstatiert, daß 57,6% der Phtalsäure bei seinem ersten Falle und 58,7% bei seinem zweiten vom Organismus verbrannt worden waren.

Der Benzolkern der Ortho-phtalsäure wird also vom Organismus des Hundes zerstört, ein Schluß, der genau mit demjenigen übereinstimmt, zu dem ich durch die eben beschriebene Untersuchung gelange.[1])

Die Verbrennung der 28 g, die ich in 6 Tagen verabfolgt habe, ist eine fast vollständige gewesen; denn ich habe nur wenige Zentigramme Säure sammeln können, die unverändert in den Harn übergegangen waren. — Nach Ausfällung dieser so geringen Menge Ortho-phtalsäure ergaben die Mutterlaugen noch die Fluoresceinreaktion mit Resorcin, was besagt, daß sie noch nicht vollständig frei von Ortho-phtalsäure waren; allein die Reaktion, die das Fluorescein vorbringt, ist von solcher Empfindlichkeit, daß sie nicht als ein Maßstab für die Menge der Phtalsäure dienen kann; dort, wo auch nur Spuren der letzteren vorhanden wären, würde man noch eine sehr ausgesprochene Reaktion mit Resorcin erzielen.

Verhalten der Iso-phtalsäure (Meta-phtalsäure).

Ein Hund von 10 kg erhält 25,25 g Iso-phtalsäure mit Brühe in sodaalkalischer Lösung innerhalb 8 Tagen (2 g, 2,25 g, 3 g, 3,5 g, 4 g, 3,50 g, 3,50 g und 3,50 g); die erste Hälfte der täglichen Dosis wurde morgens gegeben, die zweite abends. Die Prüfung auf die Säure wurde hier auf zwei verschiedene Arten ausgeführt.

Aus den Harnen fällt, sobald sie gelassen sind, nach dem Ansäuern ein Niederschlag aus; die große Unlöslichkeit der Iso-

---

[1]) Hierzu führen nicht die Ergebnisse von Pribram (Zur Lehre von den physiologischen Wirkungen carbocylischer Säuren im Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1, 372, 1904); denn die Erfahrungen dieses Forschers sind keineswegs überzeugend.

phtalsäure würde daher eine direkte Isolierung dieser Säure aus dem Harne selbst zulassen; aber ich habe vorgezogen, so wie bei der Ortho-phtalsäure zu verfahren.

Die Hälfte des Harns wird in vacuo konzentriert, dann wird zu dem erhaltenen Sirup starker Alkohol gesetzt, bis nichts mehr ausfällt; man dekantiert nach längerer Pause, und der alkoholische Extrakt wird destilliert. Der noch ein wenig Alkohol enthaltende Rückstand wird mit Salzsäure angesäuert, und man erhält einen schwach grauen Niederschlag, der 9 g wiegt und der nach Wiederauflösung in Ammoniak und Ausfällung durch Salzsäure und nochmaliger Wiederholung dieser Behandlung eine ganz weiße Säure ergibt, die trocken 7,85 g wiegt.

Die ganze Iso-phtalsäure ist noch nicht gefällt, da der Rückstand, der mit der starken Säure behandelt worden war, noch ein wenig Alkohol enthält und die Iso-phtalsäure in alkoholhaltigen Flüssigkeiten recht leicht löslich ist. Um sie vollständig abzuscheiden, wird der saure Rückstand mit Soda neutralisiert und auf dem Wasserbade konzentriert, um den Rest des Alkohols zu vertreiben; die so erhaltene wässerige Flüssigkeit ergibt mit HCl einen bräunlichen Niederschlag, der nach der oben beschriebenen Reinigung 1,25 g weißer Krystalle lieferte.

Es sind also im ganzen isoliert worden:

7,85 g und 1,25 g = 9,10 g reiner Iso-phtalsäure.

Sie schmilzt bei 300° und verflüchtigt sich leicht. Das Suchen nach einer gepaarten Glykokollverbindung ist vergeblich gewesen.

Von den 12,62 g Iso-phtalsäure, die der Hälfte des behandelten Harns entsprechen, sind also 9,10 g unverändert wiedergefunden worden, das sind 71,50 %.

Da die verabfolgten Mengen klein waren, so ist es nicht zweifelhaft, daß die Darmresorption eine vollständige gewesen ist; auch wird man zu diesem Schlusse geführt, da 28,50 % dieser Säure vom Organismus verbrannt worden sind.

Die Prüfung auf Iso-phtalsäure geschah in der zweiten Hälfte des Harns derart, daß die Säure in Form eines Bleiniederschlages isoliert wurde; man fügt zu dem Harn eine Lösung von neutralem Bleiacetat (300 g im Liter), alsdann Ammoniak bis zur vollständigen Ausfällung. Der erhaltene Niederschlag wird auf ein Filter gebracht, gut gewaschen, getrocknet, dann in Wasser suspendiert und durch Schwefel-

wasserstoff zersetzt. Man filtriert, die Flüssigkeit geht klar durch und enthält keine Iso-phtalsäure, was bei der großen Unlöslichkeit der letzteren verständlich ist; der Niederschlag von PbS hält die Säure zurück. Man zieht ihn dreimal hintereinander mit Ammoniakwasser, jedesmal eine halbe Stunde unter fortwährendem Umschütteln auf dem siedenden Wasserbade aus.

Der erste Auszug liefert nach Ansäuerung mit HCl einen Niederschlag von Iso-phtalsäure, der, obgleich er fast weiß ist, noch einmal gereinigt wird: er wiegt trocken 5 g. Die zweite Digestion, die unter denselben Bedingungen erfolgt war, gab einen Niederschlag, der trocken 1,25 g wog; die dritte gab einen Niederschlag von nur 0,15 g. Ein vierter Auszug gab nur einen geringfügigen Niederschlag, obgleich die Digestion eine Stunde gedauert hatte.

Ich habe also nur 6,40 g Iso-Phtalsäure wiedergewonnen, während das vorhergehende, auf den ersten Teil des Harns angewandte Verfahren 9,10 g ergeben hatte. Der so entstandene Verlust von 2,70 g kann nur der benutzten Methode zugeschrieben werden.

Wir werden übrigens bei Gelegenheit der Untersuchungen über Tere-phtalsäure darauf zurückkommen.

Verhalten der Tere-phtalsäure (Para-phtalsäure).

Ein Hund von 15 kg bekommt in 8 Tagen 20 g Tere-phtalsäure in löslichen Form als Natronsalz in Brühe. (2 g und 2,5 g und 2,5 g und 2,5 g und 2,5 g und 2,5 g und 2,5 g und 3 g.)

Ich habe mir diesmal die Mühe gemacht, die Mahlzeiten in folgender Weise einzuteilen: die tägliche Dosis wurde am Morgen in die ganze Suppe getan, und diese in acht 2-stündlich zu nehmende Mahlzeiten geteilt. — Ich halte es für wichtig, so vorzugehen; erstens weil die Darmresorption nur bei sehr kleinen Mengen des Präparates eine vollständige sein dürfe (wir werden weiterhin an dem negativen Resultat, das die Prüfung der Faeces ergeben hat, erkennen, daß dies richtig war), zweitens weil bei der Annahme, daß eine Glykokollverbindung sich bilden könnte, diese eher zustande kommen, d. h. genügend disponibles Glykokoll vorfinden würde, wenn kleine Mengen Tere-phtalsäure in den Blutkreislauf dringen würden als bei größeren Dosen.

Die sehr große Unlöslichkeit der Tere-phtalsäure gestattet es, direkt mit dem Harne selbst zu arbeiten. Dieser wird bis zum zweitfolgenden Tage nach der Verabfolgung gesammelt und im Wasserbade auf $^1/_9$ des Volumens eingeeingt.

Die Prüfung auf Glykokoll, die mit einem Teile des eingeengten Harnes vorgenommen wurde, ist absolut negativ verlaufen; die Tere-phtalsäure ist also nicht in Form einer Verbindung mit Glykokoll ausgeschieden. Durch Behandlung mit Salzsäure in der Hitze, wobei ein körnigerer Niederschlag entsteht, ergibt die Hälfte der eingeengten Harne einen Niederschlag, der nach zweimaligem Reinigen über das Ammoniumsalz trocken 7,70 g wiegt; bei der Gesamtmenge der Harne macht das 15,40 g aus; 4,60 g sind also verbrannt worden, es sei denn, daß ein Teil in die Exkremente übergegangen wäre, was angesichts der Bedingungen unter denen der Körper verabreicht worden ist, a priori wenig wahrscheinlich ist.

Um in dieser Hinsicht sicher zu gehen, ist ein zweiter Versuch angestellt worden.

Eine Hündin von 20 kg bekommt in derselben Verteilung wie oben in 2 Tagen 6 g Tere-phtalsäure. (3 und 3.)

Die Harne sind auf zwei Arten behandelt worden; bei der einen Hälfte wurde die Fällung der Säure einfach durch reichlichen Zusatz von Salzsäure bewirkt; der gesammelte und gereinigte Niederschlag wog 2,15 g.

Die zweite Hälfte ist mit ammoniakalischem Bleiacetat gefällt worden.

Indem ich so verfuhr, wie ich es bei der Iso-phtalsäure beschrieben, habe ich aus dem ersten Auszug nur 1,10 g Terephtalsäure gewinnen können; die zweite Extraktion hat einen unwägbaren Niederschlag ergeben. Man sieht also auch hier deutlich, daß man bei der Bleiacetatammoniakfällung schlechtere Resultate als bei direkter Ausfällung erzielt.

Diese bei Gelegenheit der vorliegenden Untersuchungen gemachte Beobachtung kann, wie mir scheint, verallgemeinert werden, und dies ist einer der Punkte, auf welchen ich die Aufmerksamkeit lenken möchte.

Die Fällung durch Bleisalze und besonders durch Subacetat und ammoniakalischen Bleiessig hat sicherlich viele Vorteile.

Indem sie gewisse Körper niederschlägt, die man im Harn sucht, erleichtert sie die Isolierung und Reinigung, wenn das Präcipitat durch Schwefelwasserschaft zersetzt wird; denn die Bleisalze fällen in der Tat den Harnstoff und gewisse andere Stoffe nicht, welche die direkte Darstellung der Körper, auf die man fahndet, beträchtlich stören würden.

Aber neben diesem Vorteil besteht ein großer Nachteil, dem man nie genügend Beachtung geschenkt hat. Der frisch gewonnene Niederschlag von Bleisulfid spielt zum Teil die Rolle der Knochenkohle und hält auf seiner Oberfläche einen Teil des gesuchten Körpers zurück; aus diesem Grunde ist die Ausbeute sehr vermindert.

Wir haben diese Erfahrung bei Gelegenheit der Untersuchungen des Herrn Hervieux über Indolderivate im hiesigen Laboratorium gemacht, aber bei der vorliegenden Untersuchung tritt sie wegen der großen Unlöslichkeit des sonst leicht zu isolierenden Körpers noch deutlicher zutage. Die Iso- und Tere-phtalsäure, deren Ammoniumsalze in Wasser sehr löslich sind, hätten vollständig aus dem Bleiniederschlage entfernt sein müssen; dies war nicht der Fall, und wir hatten einen erheblichen Verlust zu verzeichnen: 2,70 g auf 9,10 g Isosäure (d. h. fast $30^0/_0$) und 1,05 g auf 2,15 g Tere-phtalsäure (d. h. fast $50^0/_0$), wenn man die Methode der Bleiessigammoniakfällung usw. mit derjenigen der direkten Extraktion vergleicht.

Wir sind demnach der Ansicht, daß die Anwendung der Bleisalze bei der Harnanalyse nicht in allen Fällen empfohlen werden sollte und daß man zum mindesten nicht berechtigt ist, quantitative Bestimmungen auf Ergebnisse zu gründen, die man bei Anwendung dieser Salze zur Isolierung gewisser im Harn vorhandener Substanzen erhalten hätte.

Folgender Behandlung sind nun die Fäces der zur zweiten Untersuchung über Tere-phtalsäure bestimmten Hündin unterworfen worden. Diese Exkremente sind bis zum 4. Tage nach der Verabfolgung der letzten Dosis Tere-phtalsäure gesammelt worden. Sie wurden im Wasserbade getrocknet und dann viermal hintereinander mit heißem Petroläther behandelt, um sie zu entfetten. Man bringt sie dann auf ein Filter und wäscht mit neuem und kaltem Ligroin aus. Die Zerkleinerung geht dann leicht vonstatten: das erhaltene Pulver digeriert man alsdann

mit Ammoniakwasser auf dem Wasserbade und filtriert nach einer Stunde.

Das bräunliche Filtrat gibt auf Salzsäurezusatz einen schmutzig-braunen Niederschlag, den man mehrere Male durch Auflösen in Ammoniakwasser, Erwärmen mit Tierkohle und dann durch erneute Ausfällung durch eine starke Säure zu reinigen sucht. Man erhält schließlich eine erheblich gefärbte Substanz, die trocken 0,25 g wiegt. War es Tere-phtalsäure? — Ich glaube nicht. Die gewonnene Substanz hat keineswegs ein krystallinisches Aussehen und sublimiert nicht. Wie dem auch sei, jedenfalls habe ich in den Exkrementen nicht die 1,70 g gefunden, die dort hätten vorhanden sein müssen, wenn die Tere-phtalsäure nicht vom Organismus verbrannt worden wäre; man wird also zu dem Schlusse gezwungen, daß diese Säure teilweise im Stoffwechsel des Hundes zerstört wird.

Wenn wir nun zum Schluß die drei Phtalsäuren in bezug auf die Fähigkeit zur Verbrennung im Hundekörper vergleichen, so sehen wir, daß wenn man alle in dem Protokolle unserer Untersuchungen angeführten Vorsichtsmaßregeln trifft, d. h. hauptsächlich niedrige Dosen verabfolgt und außerdem darauf achtet, sie zu verteilen, die Orthosäure fast vollständig verbrannt wird und die Iso- und Tere-phtalsäure sich im Harn durchschnittlich zu 75 $^{0}/_{0}$ wiederfinden; 25 $^{0}/_{0}$ sind also verbrannt worden.

Der Benzolkern ist in der Meta- und Parasäure widerstandsfähiger als in der Orthosäure; die Stellung der beiden Carboxylgruppen hat also großen Einfluß auf die mehr oder minder starke Tendenz der Phtalsäuren, im Organismus zerstört zu werden. Indessen ist selbst bei den Iso- und Teresäuren der Widerstand des Benzolkerns bei der Verbrennung im Tierkörper kein vollständiger, da ein Teil dieser Säuren verschwunden und weder im Harne noch in den Exkrementen wiedergefunden worden ist.

Wenn man sich im physiologischen Experiment davon überzeugen will, ob eine Substanz vollständig oder teilweise vom Organismus als Brennstoff verbraucht werden kann, so muß man sich hüten, plötzlich zu große Dosen zu verabreichen. Denn hierbei findet man sicher einen Teil des Körpers unverändert im Harne wieder, und eine quantitative Bestimmung

des verbrannten Teiles ist auf diese Weise von vorneherein mit einem Fehler behaftet. Die d-Glucose, die vornehmlich das Brennmaterial des tierischen Organismus darstellt, würde sich zum Teil im Harne wiederfinden, wenn es gelänge, auf einmal eine überstarke Dosis davon zu verabreichen: der Schluß, den man also aus dieser Untersuchung hinsichtlich der Größe des verbrannten Anteils ziehen zu müssen glauben würde, dürfte trotz der Exaktheit des Experimentes an sich in dem besonderen Falle nicht verallgemeinert werden.

Es ist klar, daß viele Versuche bezüglich der mehr oder minder großen Leichtigkeit, mit der gewisse Benzolverbindungen (zweibasische und Oxysäuren) im Tierkörper verbrannt werden, mit dem soeben beschriebenen erheblichen Irrtum behaftet sind; indem man starke Dosen verabreichte, wie dies oft der Fall war, ist es nicht überraschend, daß man im Harne und ebenso in den Fäces eine nicht unbeträchtliche Menge der zum Versuch genommenen Verbindung wiedergefunden hat.

Man muß also anders vorgehen: schwache Dosen verabfolgen und diese so verteilen, wie wir es bei der den Gegenstand dieser Arbeit bildenden Untersuchung getan haben.

Wir kommen also zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Die Ortho-phtalsäure wird fast vollständig im Organismus des Hundes verbrannt;

2. Die Meta- (Iso-) Säure und Para-(Tere-)phtalsäure setzen der Verbrennung im Tierkörper einen größeren Widerstand entgegen und finden sich zu etwa 75°/₀ unverändert im Harne wieder.

3. Die drei Phtalsäuren vereinigen sich nicht mit Glykokoll. Die Paarung mit Glykokoll ist also kein notwendiger Vorgang, wie es z. B. beim Phenol und Indoxyl die Bindung an Schwefelsäure und Glucuronsäure ist.

Über verbesserte Modelle eines Respirationsapparates nach dem Prinzip von Regnault und Reiset.

Von

N. Zuntz und Carl Oppenheimer.

(Aus dem tierphysiologischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin.)

(Eingegangen am 18. Oktober 1908.)

Mit 1 Tafel.

Wir haben an dem in dieser Zeitschr. 4, 419 beschriebenen und abgebildeten Respirationsapparat nach dem Prinzip von Regnault und Reiset eine Reihe von Änderungen angebracht, die ein sichereres Funktionieren und bequemeres Handhaben des Apparates gewährleisten sowie seine Genauigkeit erhöhen sollen.

Die prinzipiellen Änderungen sind der Einrichtung nachgebildet, welche der eine von uns (Z.) für den Respirationsapparat für große Tiere, der eben im Institut zur Aufstellung gelangte, konstruiert hat. Die Vereinigten Fabriken für Laboratoriums-Bedarf haben für Herrn Schloßmann in Düsseldorf einen derartigen Apparat gebaut. Dieser Apparat soll die schon bei der ersten Anlage des bereits beschriebenen Apparates geplante Anwendung an Kindern leichter und sicherer gestalten. Über Versuche mit diesem Modell, das von dem einen von uns (O.) im Versuchsraum der genannten Firma montiert und einigen orientierenden Kontrollen unterworfen wurde, soll in der auf diese folgenden Abhandlung berichtet werden.

An einem zweiten Apparat, der einen Umbau unseres bisher benutzten darstellt, sind dieselben prinzipiellen Änderungen vorgenommen und einige weitere Vereinfachungen durchgeführt.

Wir geben nun zunächst eine genauere Darstellung des Modelles Düsseldorf:

Die grundlegende Änderung betrifft die Ventilation und die Absorption der Kohlensäure. Daraus folgen aber auch andere Anordnungen am Kasten selbst und den Hilfsapparaten.

Die Ventilation erfolgt nicht mehr durch eine Kolbenpumpe, sondern durch einen elektrisch angetriebenen kleinen rotierenden Ventilator (*F*), der in einem völlig luftdichten eisernen Gehäuse eingeschlossen ist. Er hat eine Tourenzahl von zirka 2000 per Minute, mit der er die Luft in dem Rohrsystem, mit dem er verbunden ist, ansaugt und weitertreibt. An seinem Gehäuse ist ein Schlauch (*b*) von 30 mm lichter Weite befestigt, der an der unteren Stirnwand des Kastens (*G*) in diesen einmündet, und zwar an einem Ansatzstück, das sich auf dem Boden des Kastens als ein rechteckiges, ca. 6 cm breites, 2 cm hohes Hohlgefäß fortsetzt. Dessen obere Wand ist mit sehr vielen kleinen Löchern versehen, durch die die Luft in den Kasten eindringen kann. Ein ganz entsprechendes Hohlgefäß läuft an der diagonal gegenüberliegenden oberen Wand des Kastens entlang und verläßt diesen wieder an derselben Stirnwand, durch die das Zuleitungsrohr diagonal gegenüber hineinführt. Es ist durhc einen starkwandigen Schlauch (*b*) von 30 mm lichter Weite mit dem Kohlensäureabsorptionsgefäß (*D*) verbunden, durch das nun die Luft auf diesem Wege hindurchgetrieben wird. Die Luft tritt oben in das Absorptionsgefäß ein und verläßt es unten, um dann in einem Metallrohr zu dem fest damit verbundenen Ventilatorgehäuse zurückzukehren. Die Luft beschreibt also einen einfachen Kreis, vom Ventilator zum Kasten, vom Kasten zum Absorptionsgefäß, von dort zum Ventilator zurück. Die gleichmäßige Ventilation des Atemkastens wird durch passende Dimensionierung der Aus- und Eintrittslöcher für die Ventilationsluft geregelt. Es sei gleich bemerkt, daß bei mittlerer Tourenzahl des Ventilators die Ventilation pro Minute etwa 50 l beträgt, daß man sie aber mit Leichtigkeit bis auf 75 l steigern kann. Durch eine dritte Übersetzung kann man die Ventilation auf etwa 40 l reduzieren. Das Ventilatorgehäuse mit allen Schlauchverbindungen, sowie das Absorptionsgefäß befindet sich unter Wasser.

Der Motor (*E*) und die Übertragung zum Ventilator durch Lederschnur (*F*) sind auf der Wasserwanne fest eingebaut.

Das Kohlensäureabsorptionsgefäß (*D*) besteht aus einem gußeisernen Topf, dessen Material vorher auf Resistenz gegen sehr konzentrierte Kalilauge geprüft war, der oben durch einen aufschraubbaren Deckel verschlossen ist, unten durch einen Hahn, der durch den Boden der Wanne geht, entleerbar ist. In dem Deckel befindet sich eine verschraubte Öffnung zum Einfüllen der Lauge.

In dieses Gefäß kann man nun die nötige Menge einer starken Kalilauge hineinbringen, so daß sie den Boden bedeckt. In das von uns benutzte Gefäß kann man 3 l einfüllen. Von der Lauge saugt nun eine kleine Kolbenpumpe aus reinem Nickel (D_1), die direkt vom Motor getrieben wird, bei jedem Hub eine bestimmte Menge auf und treibt sie beim Niedergang in ein senkrecht vom Boden des Absorptionsgefäßes sich erhebendes Rohr mit verjüngter Spitze, so daß sie wie eine Fontäne bis an den Deckel des Gefäßes spritzt. Beim Zurückfallen muß sie zwei feine Siebe aus Nickel passieren, die den Strahl zu einem Regen verteilen, der in dem ganzen Gefäß ununterbrochen heruntertropft, solange die Pumpe im Gange ist. Auf diese Weise muß also die durch das Absorptionsgefäß gesaugte Luft ständig einen Regen konzentrierter Lauge passieren, und gibt dabei ihre Kohlensäure ab. Die Übertragung von dem schnellaufenden Motor zu der langsam sich bewegenden Pumpe wird durch eine Schnecke und Zahnrad bewirkt.

Als ein Hund von 10 kg sich im Kasten befand, stieg bei einer Ventilation von rund 50 l der Kohlensäuregehalt nie über 0,3 $^0/_0$. Die Absorption ist also ausreichend. (Näheres s. unten.)

Die Durchmischung des Wannenwassers wird durch ein Mischrad bewirkt, das direkt von dem Motor getrieben wird. Die ganze Apparatur steht in einer großen Wanne.

Speziell im Hinblick auf die Kinderversuche ist ferner noch ein Alarm (*E*) angebracht, der durch Klingeln das Stehenbleiben des Motors überallhin melden kann. Zwei kleine Metallkugeln sind durch Zentrifugalkraft getrennt, solange die Ventilatorachse, auf der sie montiert sind, sich dreht. Sobald aber der Ventilator steht, fallen sie zusammen und stellen einen elektrischen Kontakt her.

Die Beseitigung der Glasventile und der Bleirohre, die sie mit dem Kasten verbinden, bedang nun die Notwendigkeit, auch an dem Kasten selbst eine Abänderung der Hilfsapparate vorzusehen, die gleichzeitig Verbesserungen mit sich brachte. Sie seien kurz erwähnt. Die Entnahme von Luft zur Analyse geschieht jetzt direkt aus dem Kasten durch einen an der Seitenwand angebrachten Hahn (G_3) mit enger Bohrung, auf den ein Capillarschlauch aufgesetzt werden kann. Die Druckmessung durch ein Manometer (G_2), das an einen ebenfalls direkt in den Kasten eingesetzten Hahn an der Seitenwand angeschlossen und durch eine Klammer an dem Kasten befestigt ist. Genau ebenso ist das daneben befindliche Thermobarometer (G_1) befestigt, nur daß hier noch ein durch Hahn verschließbares metallenes T-Stück vorgesehen ist, um das Thermobarometer beim Beginn des Versuchs mit der Außenluft ausgleichen zu können. Ferner befindet sich in der Stirnwand des Kastens noch ein Hahn zur Einführung des Sauerstoffes. Alle diese Leitungen mit Ausnahme des Thermobarometers waren bei dem bisherigen Modell an den Verbindungsrohren zwischen Kasten und Ventilen angebracht gewesen. Ferner ist in die obere Wand des Kastens noch ein Hahn (G_4) eingelassen, mit weiter Bohrung, ca. 8 mm. Dieser Hahn dient zwei Zwecken. Einerseits kann er in Notfällen die Kastenluft ohne weitere Eingriffe sofort mit der Außenluft kommunizieren lassen, was bei Kinderversuchen das Gefühl der Sicherheit im Falle von Störungen des Mechanismus erhöht. Ferner aber wird er bei jedem Versuche zum Ingangsetzen benutzt. Während aller Vorbereitungen bleibt er offen. Die Benutzung weiter langer Schläuche an Stelle der festen Rohrverbindungen erlaubt es jetzt, den Kasten aus dem Wasser herauszuziehen, ohne seine Verbindungen mit Ventilator und Absorptionsgefäß zu lösen. Es bilden also alle diese Teile mit dem Kasten ein System von unveränderlichem Volumen. Der offene Hahn ermöglicht den unumgänglich nötigen Ausgleich des Druckes, in dem Moment, da der Deckel an den Kasten herangedrückt wird. Sobald dieser verschraubt ist, wird der Hahn geschlossen, und dieser Handgriff bezeichnet den Beginn des Versuches. Gleichzeitig wird das Thermobarometer von der Luft abgesperrt.

Von ferneren Verbesserungen sei noch erwähnt, daß neben

dem Thermometer in der Wanne (H) noch ein weiteres im Kasten selbst (G_5) leicht ablesbar angebracht wird, das durch ein Drahtgitter vor Beschädigungen durch das Tier geschützt ist. Das Thermobarometer ruht in Schellen, die durch Asbest von der Kastenwand isoliert sind, so daß das Rohr nicht durch Wärmeleitung von der Metallwand beeinflußt wird.

Ferner ist am Boden der Wanne ein großer Auslaß angebracht, der durch einen Hebel (L) aufgezogen werden kann, und ein Entleeren des Wassers in wenigen Sekunden ermöglicht, was im Hinblick auf die Möglichkeit des Platzens einer Glasscheibe zur Verhütung etwaiger Lebensgefahr bei Kinderversuchen angeordnet ist für den Fall, daß auch der Flaschenzug versagen sollte. Schließlich sei erwähnt, daß wir auch die Sauerstoffgasometer rationeller konstruiert haben. Statt der primitiven Glasflaschen verwenden wir schon seit längerer Zeit metallene Gasometer (A), die oben einen doppelt durchbohrten, durch einen mit Glycerin gefüllten Kragen vor Undichtigkeiten geschützten Kautschukstopfen tragen. Durch diesen geht das Ableitungsrohr sowie das kleine Manometer (A_2). Dagegen sind sowohl das Wasserzuflußrohr wie das Thermobarometer (A_1) in die Seitenwand des Gasometers eingelassen. Das erste geht bis auf den Boden des Gasometers und ist mit einem Hahn verschlossen. Das Thermobarometer ist ein unten geschlossenes Rohr aus Reinnickel, das am offenen Ende in eine 3 mm weite Glasröhre mündet und in der üblichen Weise mit einer Luftmenge gefüllt wird, die bei 0° und 760 mm 100 ccm messen würde. Außerdem trägt das Gasometer noch ein Wasserstandsrohr (A_4) und unten einen Tubus zum Auslassen des Wassers. Das Niveaugefäß (B) ist unverändert geblieben.

Vom Gasometer geht der Sauerstoff durch das Glasrohr (A_3) und die beiden, mit ganz schwacher KOH gefüllten Waschflaschen C_1 und C_2 zum Kasten. C_3 ermöglicht durch eine T-Verbindung Probeentnahme des Sauerstoffes.

Die Vorzüge der neuen Anordnungen sind größere Handlichkeit des Apparates, Vermeiden aller zerbrechlichen und schwer zu reinigenden Glasventile, sowie alles Quecksilbers, das bei dem älteren Modell zur Dichtung des Pumpenkolbens unentbehrlich war. Jetzt befindet sich alles unter Wasser, und es entfällt jede Möglichkeit einer Undichtigkeit.

Ferner ermöglicht die Einrichtung des Absorptionsgefäßes eine sehr bequeme Probenahme der Lauge in jedem Zeitpunkt des Versuches. Man braucht nur eine beliebige Menge abzulassen und zu messen und die durch das Ablassen bedingte Vermehrung des Luftvolums zu berücksichtigen. Wenn man diese Probelauge ebenso wie die ursprünglich eingefüllte Lauge auf Gesamtalkali und Carbonat untersucht, so ergibt sich die bisher absorbierte Quantität von CO_2 und H_2O. Derartige Probenahmen kann man beliebig oft vornehmen und dadurch für kürzere Zeitabschnitte die Ausscheidung von Kohlensäure und Wasser, sowie, wenn man auch Druck und Temperatur abliest, eine Gasprobe analysiert, und die eingetretene Sauerstoffmenge mißt, auch den Sauerstoffverbrauch feststellen. Die Genauigkeit kann durch diese Einrichtung wesentlich gesteigert werden, weil man den Versuch vom Verschluß des Kastens unabhängig dann beginnen kann, wenn voller Temperaturausgleich erfolgt ist. Man kann also diesen Augenblick als Beginn des Versuches ansehen, wenn man nur außerdem die nötigen Ablesungen für Druck und Temperatur, sowie die Entnahme einer Gasanalysenprobe vornimmt. Bei dem älteren Modell mit den vier Ventilen war dies schon wegen des verschiedenen CO_2-Gehalts der Lauge in jedem Ventil unmöglich. Und doch ist gerade diese Möglichkeit, den Versuch erst nach einer Weile, wenn alles ausgeglichen ist, beginnen zu lassen, eine wesentliche Erhöhung der Genauigkeit, wie Krogh (diese Zeitschr. 7, 24, 1908) genauer dargelegt hat. Die Möglichkeit, in jedem Zeitmoment eine Analysenprobe der Kalilauge und der Kastenluft zu entnehmen, gestattet aber auch, einen längeren Versuch, ohne ihn zu unterbrechen, in mehrere Teile zu zerlegen und für jede Teilprobe getrennt die Aufnahme von Sauerstoff und Abgabe von Kohlensäure zu ermitteln.

Der große Übelstand der älteren Regnault-Reiset-Apparate, daß die Luft im Innern des Kastens sich mit Wasserdampf sättigt, der Pelz des Tieres und die Wände des Kastens sich mit Wasser beschlagen, ist bei der lebhaften Ventilation, welche der neue Apparat ermöglicht, leicht zu beseitigen, wenn man nur hinreichend starke Kalilauge verwendet.

Eine 33 %ige Lauge hat bei 16° C eine Dampftension von 8,33 (Wüllner) gegen 13,51 Tension des reinen Wassers.

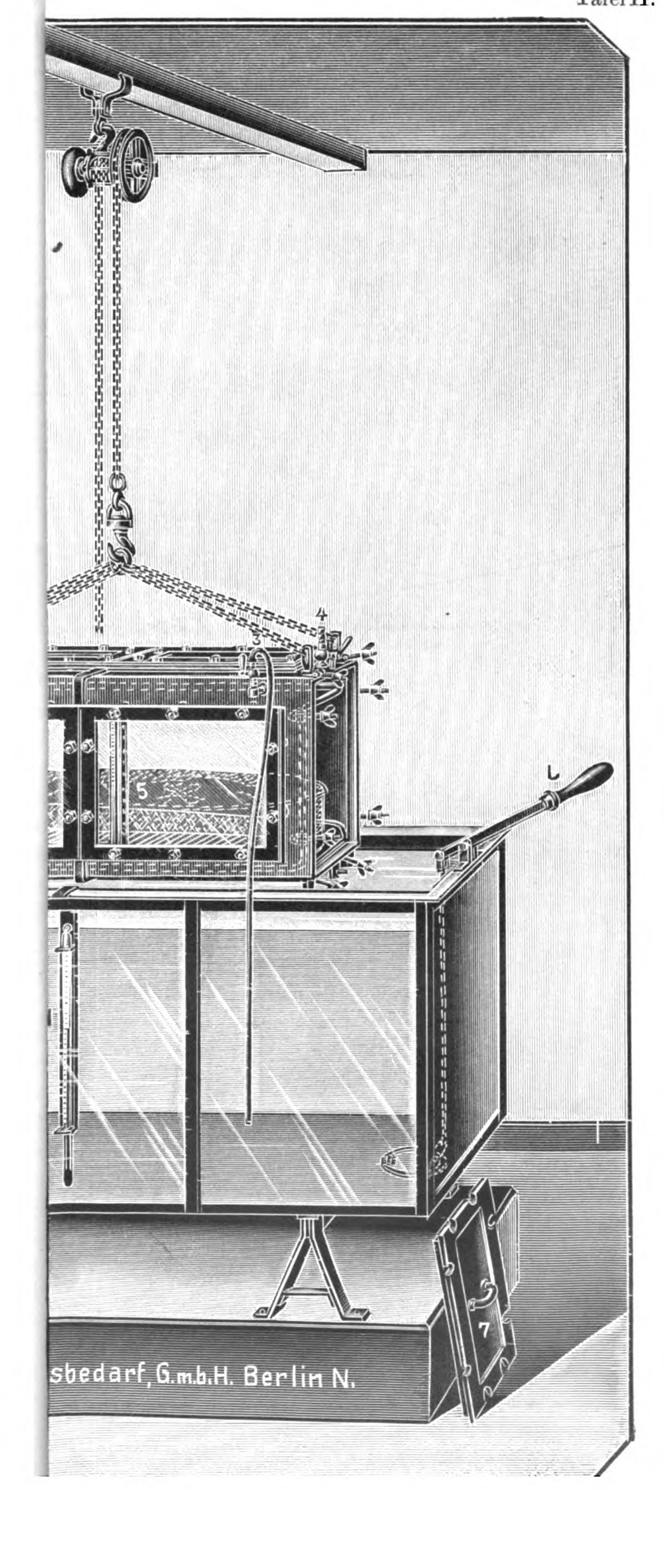
Bei der innigen Berührung der Luft mit der fein verspritzten Kalilauge im Absorptionsgefäß wird ihr Wasserdampfgehalt nahezu auf den theoretischen Wert herabgesetzt, und es gelingt leicht, die Wasserdampfsättigung im Kasten auf 90°/₀ und darunter zu halten, wie folgende Überschlagsrechnung ergibt. Die bei 16° C zu 90°/₀ gesättigte Kastenluft hat eine Dampfspannung von 13,51 $\times$ 0,9 = 12,16 mm. Wenn sie im Absorptionsgefäß statt auf den theoretischen Wert von 8,33 auf 9,16 Spannung gebracht würde, hätten wir eine Abnahme der Tension um 3 mm. Es entspricht aber 1 mm Dampftension bei 16° C fast genau einem Milligramm Wasserdampf (im Liter). Es würden also bei 75 l Ventilation 225 mg Wasserdampf pro Minute oder 13,5 g pro Stunde zur Absorption kommen: das ist mehr als ein Hund von 10 kg liefert. Aus der Verdünnung der genau bekannten Menge Kalilauge im Absorptionsgefäß können wir die Wasserdampfabgabe des Tieres berechnen. Für viele Stoffwechselversuche ist dies erwünscht.

Nun kann man aber die Wasserdampftension der Lauge noch weiter herabdrücken, wenn man sie kalt hält. Andererseits ist es für viele Fragen sehr wesentlich, wenn man das Tier im Kasten auf höherer Temperatur halten kann, etwa 30°, um seine chemische Regulation auszuschließen.

Zu diesen Zwecken haben wir bei unserem neuen Modell, dessen Abweichungen vom Modell Düsseldorf kurz beschrieben werden sollen, die Anordnung in zwei Wannen beibehalten, die schon der ältere Apparat zeigte. In der einen befindet sich der Atemkasten mit Hilfsapparaten, in der anderen der Ventilator und das Absorptionsgefäß. Die wesentlichste Neuerung an diesem Apparat ist nun die, daß wir das ganze System in starre Verbindung gebracht haben, also auf das Herausheben des Kastens durch den Flaschenzug ganz verzichtet haben. Die Öffnung befindet sich nicht mehr an einer Stirnseite, sondern oben, das Tier wird von oben hereingesenkt und dann wird verschlossen. Das ermöglichte den Verzicht auf Gummiverbindungen zwischen Kasten und Absorptionsgefäßen, die durch Metallrohre ersetzt sind. Die Wannen sind etwa 1 m voneinander entfernt, so daß die Leitungsrohre frei durch die Luft gehen. Die aus dem Ventilator in den Tierbehälter strömende Luft kann durch einen kleinen Gasbrenner unter dem Leitungs-

rohre wieder erwärmt werden, wenn sie behufs Entfernung des Wasserdampfes stark gekühlt war. Das den Tierbehälter umgebende Wasser wird durch eine besondere Gasflamme mit Thermoregulator auf 28 bis 30° erwärmt. Soll ein Versuch eingeleitet werden, so füllt man die Wanne zunächst nur so weit, daß der obere Rand des Kastens nicht von Wasser bedeckt ist, bringt das Tier hinein, schließt den Deckel und füllt dann aus einem an der Wand hängenden Wasserreservoir mit Gasheizung je nach Wunsch zimmerwarmes oder höher temperiertes Wasser hinzu, bis alles unter Wasser ist. Will man den Versuch abbrechen, so ermöglicht es ein Überfallrohr, daß nur so viel Wasser abfließt, wie nötig ist, um das Tier herausnehmen zu können. Natürlich kann man zur Reinigung der Wanne auch dieses Rohr herausnehmen und so das Wasser ganz entleeren.

In allen anderen wesentlichen Punkten ist der Apparat mit dem in Düsseldorf befindlichen identisch. Versuche sind mit diesem Modell noch nicht gemacht worden.


4
3
5
L
7
sbedarf, G.m.b.H. Berlin N.



Über Eichung und Prüfung des von Zuntz und Oppenheimer modifizierten Respirationsapparates[1]) nach dem Prinzip von Regnault und Reiset.

Von

Arthur Schloßmann und Hans Murschhauser.

(Aus der akademischen Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf.)

(Eingegangen am 18. Oktober 1908.)

Mit 3 Figuren im Text.

Die Gewinnung von zuverlässigen Zahlen über den respiratorischen Stoffwechsel von Kindern gehörte bislang zu den scheinbar unlösbaren Aufgaben, an die heranzutreten nur vereinzelte Autoren sich gewagt haben.[2]) Bei der Wichtigkeit der Frage für Physiologie und Pathologie des Kinderalters und speziell des Säuglingsalters erschien es bei der Einrichtung der Klinik für Kinderheilkunde unerläßlich, Apparate aufzustellen, welche mit Aussicht auf brauchbare Resultate eine Arbeit auf diesem so wenig beackerten Boden gestatteten. Dank der Hilfe der Herren N. Zuntz und C. Oppenheimer konnte bis zum Frühling dieses Jahres der in der vorhergegangenen Arbeit näher geschilderte Apparat seitens der vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf fertiggestellt und nach einigen provisorischen Versuchen in Berlin bei uns aufmontiert und in Betrieb genommen werden. Zum Zwecke der Stoffwechselversuche ist ein besonderes 6,56 m langes und 5,22 m breites Zimmer im Untergeschoß des zur Klinik gehörigen Laboratoriumsanbaues vorgesehen, das außer dem in Rede stehenden Apparate nur noch den großen, nach dem Pettenkoferschen System ge-

[1]) Siehe die vorausgehende Arbeit.

[2]) Literaturangabe siehe in der folgenden Arbeit.

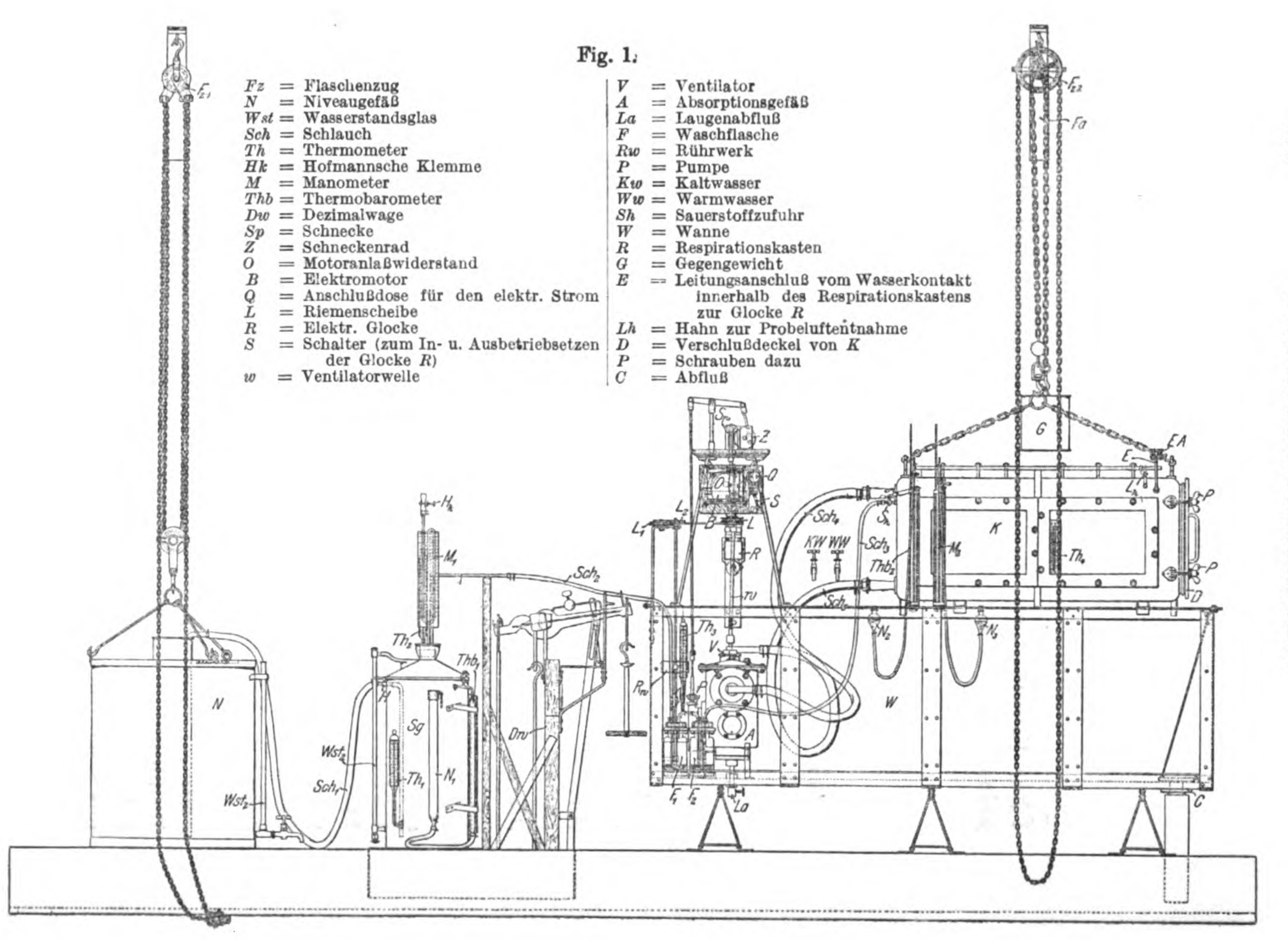


Fig. 1.

Fz = Flaschenzug
N = Niveaugefäß
Wst = Wasserstandsglas
Sch = Schlauch
Th = Thermometer
Hk = Hofmannsche Klemme
M = Manometer
Thb = Thermobarometer
Dw = Dezimalwage
Sp = Schnecke
Z = Schneckenrad
O = Motoranlaßwiderstand
B = Elektromotor
Q = Anschlußdose für den elektr. Strom
L = Riemenscheibe
R = Elektr. Glocke
S = Schalter (zum In- u. Ausbetriebsetzen der Glocke R)
w = Ventilatorwelle
V = Ventilator
A = Absorptionsgefäß
La = Laugenabfluß
F = Waschflasche
Rw = Rührwerk
P = Pumpe
Kw = Kaltwasser
Ww = Warmwasser
Sh = Sauerstoffzufuhr
W = Wanne
R = Respirationskasten
G = Gegengewicht
E = Leitungsanschluß vom Wasserkontakt innerhalb des Respirationskastens zur Glocke R
Lh = Hahn zur Probeluftentnahme
D = Verschlußdeckel von K
P = Schrauben dazu
C = Abfluß

bauten Respirationsapparat birgt, also ausschließlich für Arbeit auf dem Gebiete des Gasstoffwechsels bestimmt ist. Das Zimmer ist durch zwei Fenster genügend erhellt; für Arbeiten bei nicht mehr ausreichendem Tageslicht ist durch besonders intensive elektrische Beleuchtung vorgesorgt. Die Heizung des an und für sich recht gleichmäßige Temperatur haltenden Raumes erfolgt durch einen starken Niederdruckdampfheizkörper, der eine rasche Erwärmung gestattet, wenn im Winter etwa Temperaturschwankungen sich geltend machen sollten. Die Möglichkeit, den Wasserbehälter des Respirationsapparates jederzeit durch zufließendes warmes Wasser direkt zu erwärmen, erleichtert die Konstanthaltung der Temperatur während des Versuches noch weiter. Der ganze Apparat ist auf einem an der Längswand des Raumes in Beton ausgeführten Unterbau aufmontiert (siehe Figur 1). Im Nebenzimmer, mit dem eigentlichen Versuchsraum durch eine direkte Tür verbunden, sind die analytischen Apparate zur Vornahme der Gasuntersuchungen, der CO_2-Bestimmung usw. untergebracht. Bevor wir nun an das Wagnis herantraten, respiratorische Untersuchungen an Kindern vorzunehmen, mußten wir uns nach zweierlei Richtungen genügend orientieren. Einmal nämlich war es erforderlich, durch Versuche an Tieren das tadellose Funktionieren des Apparates zu erproben und nochmals die Ungefährlichkeit des Aufenthaltes in dem hermetisch von der Außenwelt abgeschlossenen Raume zu erweisen. Zweitens aber war es rätlich, durch Verbrennung von einer Substanz mit bestimmtem C-Gehalt zunächst festzustellen, welche Genauigkeit der Apparat an und für sich in dieser Hinsicht gewährleistet. Hierzu diente uns die Verbrennung von Spiritus, die sich vorzüglich für solche Eichungen eignet. Endlich bezweckten diese einleitenden Versuche uns mit der Handhabung des Apparates vollkommen vertraut zu machen und die analytische Methode nach verschiedenen Richtungen auszubauen. Es ergab sich nämlich, daß es wohl möglich sein mußte, die Versuche noch genauer und fehlerloser zu gestalten, als dies bei Verwendung der bisher üblichen Verfahren der Fall sein konnte.

In erster Linie haben wir unser Augenmerk auf eine absolut zuverlässige, exakte Bestimmung der Kohlensäure in der Lauge gerichtet. Zahlreiche Versuche, die CO_2 nach den be-

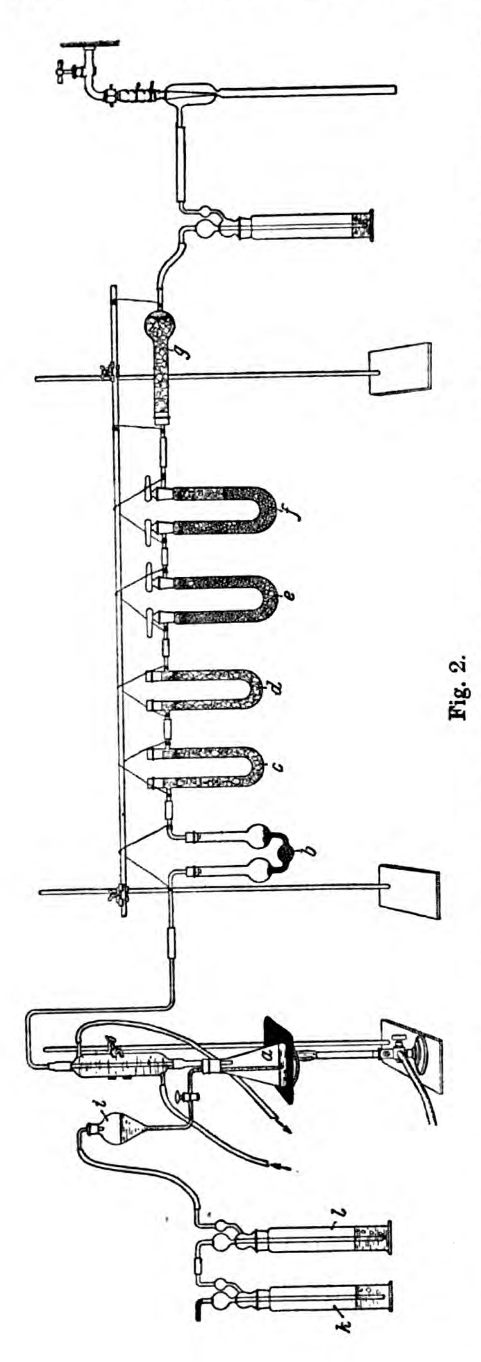


Fig. 2.

kannten titrimetrischen Methoden zu bestimmen, nach denen in einer Portion zunächst das gesamte Alkali, in einer zweiten nach erfolgter Fällung des Carbonats durch Bariumnitratlösung das freie Alkali titriert wird, ergaben nicht genügend befriedigende Resultate.

Wir gingen deshalb zu der gewichtsanalytischen Bestimmung der Kohlensäure über und fanden, daß für unsere Zwecke die von Fresenius-Classen angegebene Methode die besten Resultate lieferte. Die Zuverlässigkeit der Methode wurde durch Versuche mit reinstem Natriumcarbonat erprobt. Die Differenz zwischen der gefundenen und berechneten Kohlensäuremenge überstieg niemals den Betrag von 0,0003 g.

Der zu dieser Bestimmung dienende Apparat ist der Vollständigkeit halber in Fig. 2 abgebildet. Er besteht aus dem mit Rückflußkühler verbundenen Erlenmeyerkolben *a*, von

ca. 400 ccm Inhalt, und den Trockenröhren *b*, *c*, *d*; *b* enthält mit konz. Schwefelsäure benetzte Glasperlen, *c* und *d* körniges Chlorcalcium; *e* und *f* sind Natronkalkröhren; der rechte Schenkel von *f* ist zu $^1/_3$ mit Calciumchlorid gefüllt, um das bei der Absorption der CO_2 durch den Natronkalk freigewordene Wasser zurückzuhalten; *g* dient als Schutzröhre gegen die Außenluft und ist in der linken Hälfte mit Chlorcalcium, in der rechten mit Natronkalk gefüllt; der Scheidetrichter *i* ist zur Aufnahme von verdünnter Schwefelsäure bestimmt, *k* und *l* sind mit Kalilauge beschickte Waschflaschen.

Die Ausführung der Analyse ist folgende: Man bringt eine bestimmte Menge Lauge in den Erlenmeyerkolben und leitet einige Minuten einen langsamen CO_2-freien Luftstrom durch, um etwa vorhandene Spuren von Kohlensäure aus dem Zersetzungskolben und den Trockenröhren zu verdrängen; alsdann unterbricht man den Luftstrom, fügt die gewogenen Natronkalkröhren ein und läßt nun langsam Schwefelsäure aus dem Scheidetrichter in den Kolben fließen. Ist alle Säure eingetragen, so erhitzt man allmählich zum Sieden und leitet während des gelinden Siedens einen langsamen Luftstrom durch das System. Durch die Absorption der CO_2 erwärmt sich das erste Natronkalkrohr; ist die Absorption beendet, so kühlt sich das Rohr bald wieder ab. Man unterbricht alsdann das Kochen und leitet noch 20 Minuten einen etwas rascheren Luftstrom hindurch, nimmt die Natronkalkröhren ab und wägt sie nach weiteren 20 Minuten.

Diese gewichtsanalytische Bestimmung der Kohlensäure gewährt uns neben ihrer ausserordentlichen Exaktheit den titrimetrischen Methoden gegenüber noch den besonderen Vorteil, daß sie uns gestattet, die ca. 50 $^0/_0$ige Versuchslauge direkt zur Analyse zu verwenden, während die titrimetrischen Methoden eine starke Verdünnung der Lauge erforderten. Nun wird allerdings mit Hilfe dieser Methode nur die in einem gewissen Volumen der Lauge enthaltene CO_2-Menge bestimmt.

Wir haben aber trotzdem die Möglichkeit, auch jederzeit das Verhältnis zwischen dem in der Lösung enthaltenen Gesamtalkali und der CO_2 festzustellen, indem wir neben der CO_2-Analyse das Gesamtalkali durch Normal-Salzsäure bestimmen; dadurch sind wir in die Lage versetzt, auch während des Versuches Proben der Lauge, die ja durch das Atmungswasser ver-

dünnt wird, auf ihren Verdünngsgrad und somit auf das Verhältnis zwischen Gesamtalkali und Kohlensäure und folglich auf die produzierte Kohlensäure zu prüfen. Bisher verfuhren wir in der Weise, daß wir das 2 l betragende Anfangsvolumen der konzentrierten Lauge nach dem Versuche zunächst vollkommen ablaufen ließen, den Behälter mit ca. 300 bis 500 ccm Wasser füllten, die Pumpe in Tätigkeit setzten und diese Operation so oft wiederholten, bis das gesamte Volumen der Endlauge 4000 ccm betrug; auf diese Weise konnten wir eine nahezu quantitative Entfernung der Lauge aus dem Absorptionsgefäß erzielen. Zur Bestimmung der CO_2 verwendeten wir je 25 ccm der Versuchs- bzw. Endlauge.

Es sei hier noch kurz erwähnt, daß auch die Methode der CO_2-Bestimmung durch Druckmessung mittels der von N. Zuntz konstruierten Quecksilberluftpumpe gute Resultate lieferte.

Ehe wir nun auf die Besprechung der Sauerstoffanalyse übergehen, wollen wir zunächst anführen, daß wir eine Vervollkommnung der Sauerstoffgasometer in der Weise vornahmen, daß wir in dieselben zwei Thermometer einfügten, von denen das eine, ein Winkelthermometer, durch die Seitenwand des Gasometers in einem Bodenabstand von ca. 5 cm in das Wasser taucht, während das andere durch den Gummistopfen am Halse führt. Die Thermometer sind in Zehntelgrade eingeteilt und ermöglichen uns jederzeit, die Temperatur des Wassers und des Sauerstoffs genau festzustellen. Speziell für die richtige Einstellung und Kontrolle des Thermobarometers war die Anbringung eines Thermometers wünschenswert.

Der zugeführte Sauerstoff wurde bisher im Geppertschen Apparate durch Verpuffen mit überschüssigem reinem Wasserstoff auf seinen Stickstoffgehalt analysiert. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Methode die besten Resultate liefert, vorausgesetzt, daß der Wasserstoff absolut rein ist. Die verhältnismäßig umständliche Handhabung des komplizierten Apparates und die beträchtlichen Anschaffungskosten ließen es wünschenswert erscheinen, eine Methode zu finden, die bei möglichster Einfachheit gute Resultate lieferte. Wir nahmen unsere Zuflucht zur Hempelschen Absorptionspipette, die wir mit der von H. Franzen[1]) angegebenen alkalischen Natriumhydrosulfit-

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **39**, 2069, 1906.

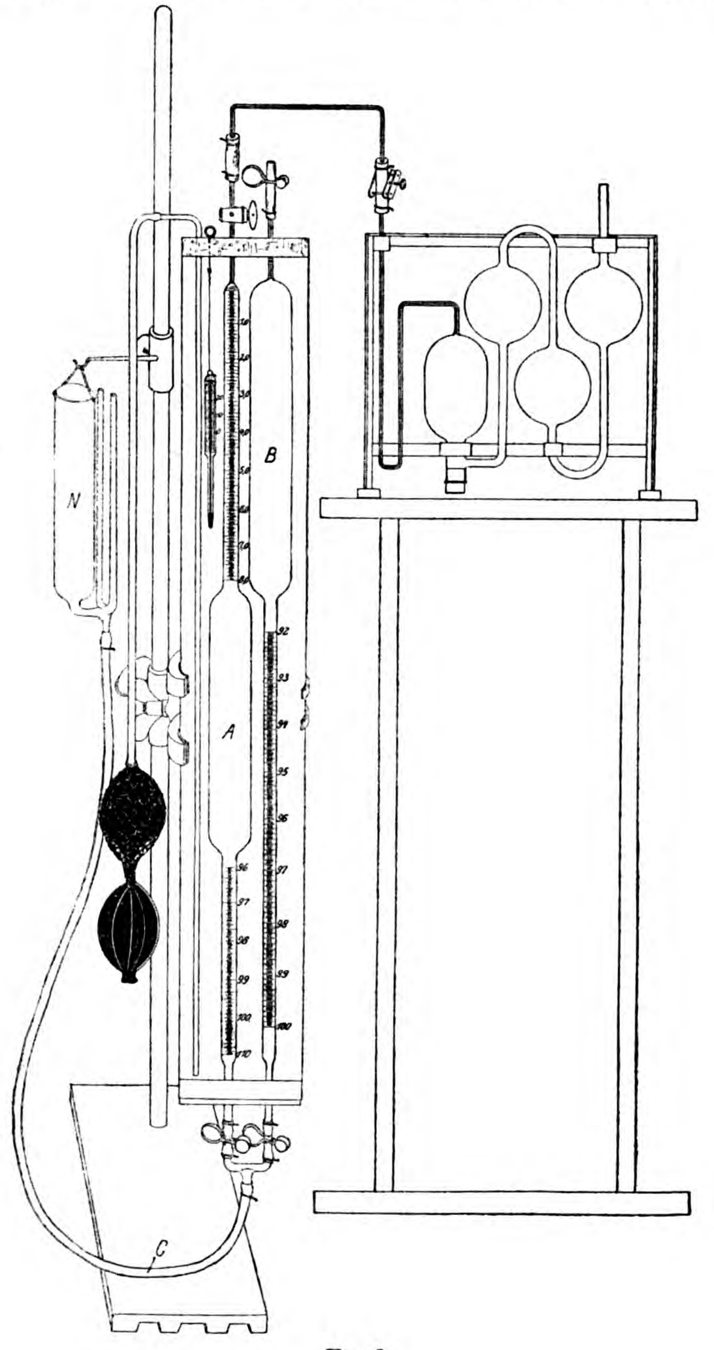


Fig. 3.

lösung beschickten. An Stelle der Hempelschen Bürette, die eine für diese Zwecke nicht genügend genaue Ablesung gestattet, haben wir eine speziell für Sauerstoffanalysen dienende Bürette konstruiert.[1]) Dieselbe besteht, wie aus Fig. 3 ersichtlich, aus den zwei miteinander kommunizierenden Büretten *A* und *B*, die durch den Schlauch *C* mit dem Niveaugefäß *N* in Verbindung stehen. *A* ist für die Aufnahme des zu analysierenden Sauerstoffs bestimmt, Bürette *B* enthält ein durch Wasser abgesperrtes Luftvolumen und dient als Thermobarometer. Die Einteilung in $^1/_{50}$ ccm wurde so gewählt, wie sie für die Zwecke der Analyse des Bombensauerstoffs nötig war. Das Bürettenpaar ist von einem mit Wasser gefüllten Zylinder umgeben, der unten mit einem Gummistopfen abgedichtet ist. Die Durchmischung des Wassers erfolgt mit Hilfe eines Doppelgebläses.

Die Handhabung der Bürette ist einfach. Man aspiriert durch Senken des Niveaugefäßes ca. 100 ccm Sauerstoff, liest nach einigen Minuten das Volumen desselben sowie den Stand des Thermobarometers ab, treibt den Sauerstoff, der stets geringe Mengen CO_2 enthält, zunächst in eine mit 33%iger Kalilauge gefüllte Hempelsche Pipette; dann saugt man das Gas durch Senken des Niveaugefäßes wieder in die Bürette zurück, liest nach einigen Minuten Volumen des Gases und das Thermobarometer ab und treibt jetzt den Sauerstoff in die mit alkalischer Natriumhydrosulfitlösung gefüllte Hempelsche Pipette, die wie die Kalilaugepipette zur Erzielung einer großen Oberfläche mit Glasröhren beschickt ist. Bei wiederholtem Schütteln vollzieht sich die Absorption in kurzer Frist; ist dieselbe beendet, so saugt man das Gas wieder in die Bürette zurück und liest das Restvolumen und das Thermobarometer ab. Der Rest ergibt den Stickstoff. An einem in den Wassermantel tauchenden Thermometer liest man die Temperatur ab und kann so unter Berücksichtigung von t und p die Reduktion der Gasvolumina auf 760 mm, 0° und Trockenheit berechnen.

Es ist bereits in der Einleitung mitgeteilt worden, daß wir, ehe wir an die Versuche mit Kindern herantraten, den Apparat auf Dichtigkeit und Zuverlässigheit erprobten. Zu diesem Zwecke verbrannten wir in einer gewöhnlichen Spirituslampe eine gewogene Menge Alkohol von genau festgestelltem spezi-

[1]) Der Apparat wird von F. Hugershoff in Leipzig angefertigt.

fischem Gewicht. Um die Flüchtigkeit des Alkohols etwas herab zudrücken, verwendeten wir stets nur ca. 80%igen Alkohol; um fernerhin keine Verluste vom Momente des Abwiegens bis zur Entzündung zu erleiden, wurde das Abwiegen des Alkohols erst nach Vollendung aller Vorbereitungen zum Versuche vorgenommen. Die Zündung erfolgte nach dem Verschließen des Kastens mittels eines um den Docht gewickelten, auf elektrischem Wege zum Glühen gebrachten Platindrahtes. Das gleichmäßige Fortbrennen des Alkohols läßt sich durch Einhalten eines bestimmten Sauerstoffüberdruckes erreichen. Nach dem Abbrennen des Alkohols und Erlöschen der Flamme wurde die Kastenluft noch eine Stunde ventiliert, um alle Kohlensäure zu absorbieren und die Temperatur der Kastenluft möglichst mit der Wannentemperatur auszugleichen. Der in der Lampe verbleibende geringe Alkoholrest wurde nach Beendigung des Versuches zurückgewogen; das Gewicht des verbrannten Dochtes stellten wir in der Weise fest, daß wir denselben vor und nach dem Versuche bei 100° trockneten und dann wogen; die Differenz ergab den verbrannten Docht; die durch Verbrennen desselben gebildete CO_2 wurde in Anrechnung gebracht.

Es folgen nun die Protokolle der Alkoholversuche:

Alkoholversuch vom 9. Mai 1908.

Verbrannt = 97,56 g Alkohol (spez. Gew. 0,8510 = 78,92 Gew.-%)
= 76,99 g C_2H_5OH Dauer $5^1/_2$ h

	Temp.	Bar. corr.	Man.	Thermobar.
Anfangswerte:	22,0	753,85	—7,20	—7,10
Endwerte:	20,0	755,0	—1,13	—6,25

Anfangsvol.: 215,867 l bei 22,0 Grad und 753,75 mm Hg = 192,946 l
Endvol.: 215,967 l „ 22,0 „ „ 758,97 „ „ = 194,408 l

	Analyse der Anfangsluft	Analyse der Endluft		Analyse des Sauerstoffs
CO_2	0,10%	0,05%	CO_2	0,12%
O_2	20,26%	18,40%	O_2	94,84%
N_2	79,64%	81,55%	N_2	5,04%
	100,00%	100,00%		100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden:	39,091 l
Nachher „	35,771 l
	3,320 l

Zugef. aus Gasometer I 74,25 kg bei 18,6 Grad u. 108,40 Thermob. = 68,626 l
„ „ „ II 49,71 „ „ 20,1 „ „ 109,05 „ = 45,666 l

114,292 l

Davon ab N in O_2 = 5,760 l
„ „ CO_2 „ O_2 = 0,137 l

108,395 l

Dazu aus Anfangsluft 3,320 l

Netto-O_2-Verbrauch = 111,715 l
Berechnet = 112,420 l
Fehler = 0,62 %

CO_2-Bilanz.

Vorher vorhanden: 0,198 l
Nachher „ 0,098 l

In die Lauge übergeg.: 0,100 l = 0,19 g

Aus Lauge = 148,17 g
Davon ab aus Anfangsl. = 0,19 g

147,98 g

Ab CO_2 des verbrannten Dochtes = 0,19 g

Gesamt-CO_2 = 147,79 g
Berechnet CO_2 = 147,28 g
Fehler = 0,34 %

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 153,662 l
Nachher „ 158,539 l

4,877 l

N_2 aus O_2 (5,04 %) = 5,760 l
Fehler = 0,88 l

Alkoholversuch vom 19. Mai 1908.

Verbrannt = 48,69 g Alkohol (spez. Gew. 0,8510 = 78,92 Gew.-%)
= 38,43 g C_2H_5OH Dauer 3 h

	Temp.	Bar. corr.	Man.	Thermob.
Anfangswerte:	21,8	766,5	— 2,55	+ 0,07
Endwerte:	22,2	765,0	+ 9,00	+ 2,38

Anfangsvol.: 215,917 l bei 21,8 Grad und 763,88 mm Hg 195,866 l
Endvol.: 215,967 l „ 21,8 „ „ 773,12 „ „ 198,343 l

	Analyse der Anfangsluft	Analyse der Endluft	Analyse des Sauerstoffs
CO_2	0,07 %	0,08 %	0,11 %
O_2	20,32 %	20,00 %	94,60 %
N_2	79,61 %	79,92 %	5,29 %
	100,00 %	100,00 %	100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 39,799 l
Nachher „ 39,668 l

0,131 l

Zugef. aus Gasometer 62,17 kg bei 19,8 Grad u. 108,83 Thermob. = 57,224 l
Davon ab N_2 in O_2 = 3,027 l
„ „ CO_2 „ O_2 = 0,063 l
54,134 l
Aus Anfangsluft = 0,131 l
Nettosauerstoffverbrauch = 54,265 l
Berechnet = 56,124 l
Fehler = 3,31 %

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden:	0,137 l	Aus Lauge	= 73,47 g
Nachher „	0,158 l	Aus Anfangsluft	= 0,04 g
	0,021 l = 0,04 g		73,51 g
		Total CO_2	= 73,51 g
		Berechnet CO_2	= 73,51 g
		Fehler	= 0,00 %

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden:	155,929 l	N_2 aus O_2 (5,29 %) = 3,027 l
Nachher „	158,516 l	Fehler = 0,44 l
	+ 2,587 l	

Alkoholversuch vom 4. Juni 1908.

Verbrannt = 48,28 g Alkohol (spez. Gew. 0,8515 = 78,72 Gew.-%)
= 38,00 g C_2H_5OH Dauer 3 h 15′

	Temp.	Bar. corr.	Man.	Thermob.
Anfangswerte:	23,2	759;4	— 2,15	+ 0,15
Endwerte:	23,5	758,0	+ 0,47	+ 2,18

Anfangsvol.: 215,917 l bei 23,2 Grad und 757,1 mm Hg = 192,666 l
Endvol.: 215,967 l „ 23,2 „ „ 757,7 „ „ = 192,867 l

	Analyse der Anfangsluft	Analyse der Endluft	Analyse des Sauerstoffs
CO_2	0,11 %	0,04 %	0,08 %
O_2	20,57 %	19,22 %	94,57 %
N_2	79,32 %	80,74 %	5,35 %
	100,00 %	100,00 %	100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden:	39,631 l
Nachher „	37,069 l
	2,562 l

Zugef. aus Gasom. 60,40 kg bei 21,3 Grad u. 110,60 Thermob. = 54,727 l
Davon ab N_2 in O_2 = 2,929 l
„ „ CO_2 „ O_2 = 0,043 l

51,755 l
Dazu O aus Anfangsluft = 2,562 l

Nettosauerstoffverbrauch = 54,317 l
Berechnet: = 55,496 l
Fehler: = 2,12 %

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden:	0,213 l	Aus Lauge	= 73,09 g
Nachher „	0,076 l	Aus Anf.-Luft	= 0,27 g
	0,137 l = 0,27 g	Total	= 72,82 g CO_2
		Berechnet	= 72,69 g CO_2
		Fehler	= 0,18 % CO_2

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden:	152,823 l	N_2 aus O_2 (5,35 %)	= 2,927 l
Nachher „	155,721 l	Fehler	= + 0,029 l
	2,898 l		

Alkoholversuch vom 20. Juni 1908.

Verbrannt = 48,82 g Alkohol (spez. Gew. 0,8513 = 78,80 Gew.-%)
= 38,47 g C_2H_5OH Dauer 3 h

Anfangswerte:	Temp. 20,0	Bar. corr. 752,8	Man. — 1,35	Thermob. — 1,61
Endwerte:	„ 19,9	„ „ 753,1	„ — 2,86	„ — 1,10

Anfangsvol.: 215,917 l bei 20,0 Grad und 753,06 mm Hg = 194,711 l
Endvol.: 215,967 l „ 20,0 „ „ 751,04 „ „ = 194,221 l

	Analyse der Anfangsluft	Analyse der Endluft		Analyse des Sauerstoffs
CO_2	= 0,04 %	0,02 %	CO_2	= 0,21 %
O_2	= 20,78 %	18,88 %	O_2	= 6,08 %
N_2	= 79,18 %	81,10 %	N_2	= 93,71 %
	100,00 %	100,00 %		100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 40,461 l
Nachher „ 36,669 l

3,792 l

Zugef. aus Gasometer 58,67 kg bei 19,5 Grad und 110,23 Thermob. = 53,314 l
Davon ab N_2 in O_2 = 3,241 l
„ „ CO_2 in O_2 = 0,112 l

49,961 l
Dazu aus Anf.-Luft = 3,792 l
Total = 53,753 l
Berechnet = 55,379 l
Fehler = 2,94 %

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,078 l
Nachher „ 0,039 l
0,039 l = 0,076 g

Aus Lauge = 74,176 g
Davon ab = 0,076 g
74,10 g
Ab CO_2 des verbrannten Dochtes = 0,19 g
Total = 73,91 g CO_2
Berechnet = 73,59 g CO_2
Fehler = + 0,43 % CO_2

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 154,172 l
Nachher „ 157,513 l
3,341 l

N_2 aus O_2 (6,08 %) = 3,241 l
Fehler = + 0,10 l

Alkoholversuch vom 14. September 1908.

Verbrannt = 57,04 g Alkohol (spez. Gew. 0,8515 = 78,72 Gew.-%)
= 44,902 g C_2H_5OH Dauer 3^h

Anfangswerte: Temp. 18,8 Bar. corr. 765,9 Man. + 0,15 Thermob. + 2,03
Endwerte: „ 18,4 „ „ 764,8 „ — 1,08 „ + 0,68
Anfangsvol.: 215,907 l bei 18,8 Grad und 764,02 mm Hg = 198,770 l
Endvol.: 215,967 l „ 18,8 „ „ 764,14 mm „ = 198,857 l

	Analyse der Anfangsluft	Endluft		Analyse des Sauerstoffs
CO_2 =	0,07 %	0,04 %	CO_2 =	0,09 %
O_2 =	20,87 %	19,20 %	O_2 =	95,76 %
N_2 =	79,06 %	80,76 %	N_2 =	4,15 %
	100,00 %	100,00 %		100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 41,483 l
Nachher „ 38,180 l
3,303 l

Gew. d. mit Wasser (4°) gef. Gasom. 97,27 kg
Anfangsgew. des Gasom. 24,46 kg
Anfangsvolumen: 72,81 l bei 18,2° u. 108,04 Thb. = 67,392 l
Endgewicht des Gasom.: 94,077 kg bei 17,4°
Endvol. d. Gases: 3,196 bei 107,84 Thermob. = 2,963 l
64,429 l
Davon ab N_2 in O_2 = 2,674 l
„ „ CO_2 in O_2 = 0,058 l
61,697 l
Aus Anfangsluft = 3,303 l
65,000 l
Davon ab für den verbrannten Docht = 0,095 l
Nettosauerstoffverbrauch = 64,905 l
Berechnet = 65,576 l
Fehler = 1,02 %

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,139 l
Nachher „ 0,079 l
0,060 l = 0,117 g

Aus Lauge = 87,240 g
Davon ab = 0,117 g
87,123 g
Ab CO_2 des verbrannten Dochtes = 0,190 g
Total = 86,93 g CO_2
Berechnet = 85,90 g CO_2
Fehler = 1,18 %

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 157,147
Nachher „ 160,597
3,450

N_2 aus O_2 (4,15 %) = 2,674
Differenz = 0,776 l

Zusammenstellung der Resultate der Alkoholversuche.

Liter Kohlensäure			Liter Sauerstoff		
gefunden	berechnet	Fehler %	gefunden	berechnet	Fehler %
75,424	75,164	+ 0,34	111,715	112,420	— 0,62
37,516	37,516	± 0,00	54,265	56,124	— 3,31
37,165	37,097	+ 0,18	54,317	55,496	— 2,12
37,720	37,557	+ 0,43	53,753	55,379	— 2,93
44,365	43,839	+ 1,18	64,905	65,576	— 1,02
	Mittel:	+ 0,42		Mittel:	— 2,00

Durch die Einführung einer absolut zuverlässigen Methode der CO_2-Bestimmung in der Lauge haben wir die Grenze des Möglichen bereits erreicht; auch die Sauerstoffwerte haben im allgemeinen wohl befriedigende Resultate ergeben. Wir haben bisher den Kohlenstoffgehalt unseres Alkohols, wie das auch unsere Vorarbeiter zu tun pflegten, nur durch eine exakte Bestimmung des spez. Gew. festgestellt. In Zukunft wollen wir uns von dem wirklichen C-Gehalt unseres Alkohols durch Analysen im Verbrennungsofen überzeugen. Möglicherweise kann die Sauerstoffdifferenz hierdurch aufgeklärt werden. Wenn wir also in der Folge zwischen die physiologischen Versuche Alkoholversuche einschalten, so geschieht dies einerseits, um unseren Apparat von Zeit zu Zeit einer Prüfung auf Zuverlässigkeit zu unterziehen, andererseits aber, um den Beweis zu erbringen, daß wir auch für die Sauerstoffresultate noch eine größere Genauigkeit erzielen können.

Berücksichtigt man aber die ganz gewaltige Anzahl von Fehlerquellen, die einem derartig komplizierten Verfahren anhaften, die wir aber hier nicht nochmals aufzählen wollen, da sie bereits C. Oppenheimer[1]) in seiner umfassenden Abhandlung: „Über die Frage der Anteilnahme elementaren Stickstoffs am Stoffwechsel der Tiere" einer eingehenden Besprechung unterzogen hat, so wird man uns beipflichten, daß der Apparat die Hoffnungen, die man auf ihn gesetzt, erfüllt hat. Die Resultate der Alkoholversuche bestätigen dies zur Genüge.

Im Anschluß an die Alkoholversuche unternahmen wir einige Respirationsversuche mit Hunden. Wir können uns jedoch damit begnügen, hier nur einen derselben anzuführen, da eine grössere Anzahl solcher Versuche bereits früher von C. Oppenheimer ausgeführt und publiziert wurde.[2])

Versuch vom 3. August 1908.

Versuchsobjekt: Hund Tilly.

Gewicht: 7550 g Dauer: $6^h 20'$ Ernährung: 72^h nüchtern

Anfangswerte: Temp. 19,1° Bar. corr. 766,2 Man. + 0,02 Thermob. + 0,25

Endwerte: „ 19,8° „ „ 764,4 „ + 14,00 „ + 7,50

Anfangsvolumen: 210,470 l bei 19,1 Grad und 765,97 mm Hg = 193,989 l

Endvolumen: 210,470 l „ 19,1 „ „ 772,7 „ „ = 195,730 l

	Analyse der Anfangsluft	Endluft		Analyse des Sauerstoffs Gasom. I	Gasom. II
CO_2 =	0,10 %	1,14 %	CO_2 =	0,27 %	0,13 %
O_2 =	20,82 %	18,91 %	O_2 =	94,14 %	94,87 %
N_2 =	79,08 %	79,95 %	N_2 =	5,59 %	5,00 %
	100,00 %	100,00 %		100,00 %	100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 40,388 l
Nachher „ 37,013 l
3,375 l

I. Gew.d.m.Wasser(4°)gef.Gasom.I. = 95,129 kg
Anfangsgew. d. Gasom. = 36,920 kg
Anfangsvolumen d. Gases = 58,209 l b. 18,8° u. 108,31 Thb. = 53,745 l
Endgew. d. Gasom. = 88,810 kg bei 18,6°
Vol. des Endgases = 6,187 l bei 108,58 Thb. = 5,707 l
48,038 l
Davon ab N_2 in O_2 = 2,680 l
„ „ CO_2 in O_2 = 0,129 l
45,229 l

[1]) Diese Zeitschrift 4, 435, 1907.
[2]) Diese Zeitschrift 4, 444, 1907.

II. Gew.d.m.Wasser(4°)gef.Gas.II = 97,242 kg
Anfangsgew. d. Gasom. = 23,020 kg

Anfangsgasvolumen = 74,222 l b. 19,0° u. 108,61 Thb. = 68,333 l
Endgewicht d. Gasom. = 34,240 kg bei 18,6°
Vol. des Endgases = 62,951 l bei 108,70 Thb. = 58,035 l

10,298 l
Davon ab N_2 in O_2 = 0,515 l
„ „ CO_2 in O_2 = 0,013 l

9,770 l
+ 45,229 l

54,999 l
Dazu = 3,375 l

Nettosauerstoffverbrauch = 58,374 l
Pro Stunde und kg = 1,221 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,193 l
Nachher „ 2,231 l — Aus Lauge = 39,353 l

2,038 l — Gesamt-Produktion = 41,391
Pro kg und Stunde = 0,866 Resp.-Quotient = 0,708

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 153,406 l — N_2 aus O_2 = 3,195 l
Nachher „ 156,487 l

3,081 l — Fehler — 114 ccm N.

Über den Gasstoffwechsel des Säuglings nach einigen einleitenden Versuchen mit Hilfe des von Zuntz und Oppenheimer modifizierten Respirationsapparats nach Regnault und Reiset.

Von

A. Schloßmann, C. Oppenheimer und H. Murschhauser.

(Aus der akademischen Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf.)

(Eingegangen am 18. Oktober 1908.)

Über den Gasstoffwechsel des Säuglings unter physiologischen Verhältnissen ist auf Grund von Experimenten, die Einnahme und Ausgabe in dieser Richtung umfassen, nur wenig bekannt. Die einzigen Versuche, in denen außer der gebildeten CO_2 der ja nicht minder wichtige Verbrauch von O bestimmt wurde, sind von Mensi[1]) im physiologischen Institute in Turin, von Scherer[2]) im physiologischen Laboratorium der böhmischen Universität unter der Ägide von Professor Mares und von Poppi[3]) am physiologischen Institute der Universität Bologna angestellt. Diese Versuche, so anerkennenswert sie auch durch eine sehr geschickte Technik sind, geben doch zu Bedenken nach verschiedenen Richtungen hin Veranlassung, sobald man sie zur Aufstellung von physiologischen Standardzahlen heranziehen wollte. Einmal nämlich entspricht die verwandte Apparatur durchaus nicht mehr den Anforderungen, die wir heute an die Genauigkeit einer solchen zu stellen verpflichtet sind. In erster Linie scheint mir der Fortschritt in der zu erwartenden Exaktheit darin bedingt zu sein, daß wir unter Wasser arbeiten (s. die beiden vorausgehenden Arbeiten). Dadurch ist die Möglichkeit von Gasverlusten aus-

[1]) E. Mensi, Il ricambio respiratorio nel neonato umano. Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino 1894.

[2]) Scherer, Die Respiration des Neugeborenen und Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. **43**, 471, 1896.

[3]) Poppi, Il recambio materiale et il recambio respiratorio nell atropia infantile, Bologna **1900**.

geschlossen; zugleich aber gewährleistet die im Verhältnis zum Versuchsraume recht beträchtliche Wassermenge ein Gleichbleiben der Temperaturen. Zweitens aber erstrecken sich die Versuche von Mensi, von Scherer wie auch von Poppi nur über geringe Zeiten, wodurch natürlich die Fehler in Folge der Unsicherheit bei Bestimmung der mittleren Temperatur im Kasten erheblich wachsen. Außer den eben erwähnten Versuchen Scherers, Mensis und Poppis, auf deren Resultate wir später zurückkommen, haben wir die wenigen Untersuchungen zu erwähnen, welche Forster, später Rubner und Heubner angestellt haben, um damit schon am Ende von allem angelangt zu sein, was experimentell über den respiratorischen Stoffwechsel des Säuglings gearbeitet worden ist. Gegenüber den Arbeiten Forsters, Rubners und Heubners bedeuten die vorliegenden insofern einen erheblichen Fortschritt, als bei jenen nur die CO_2-Ausscheidung bestimmt, der O-Verbrauch aber durchaus nicht berücksichtigt worden ist; denn diese Autoren bedienten sich eines modifizierten Pettenkoferschen Respirationsapparates. Immerhin ist auch auf diesem Wege vieles ermittelt worden, was bei der Spärlichkeit der zur Verfügung stehenden Beobachtungen überhaupt als grundlegend zu betrachten war. Auch auf die Ergebnisse von Forster, Rubner und Heubner kommen wir daher später vergleichend zurück.

Exakte Messungen über O-Verbrauch und CO_2-Ausscheidung gehören zu den fundamentalen Aufgaben, welche bei dem Versuche, die Physiologie des Säuglings auf gesicherte experimentelle Basis zu stellen, in erster Linie vorzunehmen waren. Aus diesem Grunde wurden an der Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf die nötigen Einrichtungen geschaffen, um nach dieser Seite mit technisch möglichst vollendeten Hilfsmitteln arbeiten zu können. Da mit dem von Zuntz und Oppenheimer verbesserten Apparate nach den alten Ideen von Regnault und Reiset hier zum ersten Male am Menschen überhaupt gearbeitet werden sollte, so hatten die Versuche von vornherein ein allgemeineres Interesse. Für den Pädiater aber im besonderen ergeben sich Fragestellungen der mannigfaltigsten Art, und für viele und lebenswichtige Probleme ist die Möglichkeit weitgehendster Aufdeckung auf diese Weise gegeben. Für Jahre hinaus liegen

wohlumschriebene Aufgaben vor, an deren Lösung systematisch gearbeitet werden muß. Zunächst hieß es sich möglichst beschränken in dem, was zuerst in Angriff zu nehmen war, um durch eine möglichst präzise Frage eine präzise Antwort zu erleichtern.

Die erste Aufgabe, die wir uns stellten, lautete daher: es soll ermittelt werden, wie sich O-Bedarf und CO_2-Ausscheidung beim gesunden Brustkind während des Schlafes stellt. Zur Lösung der Frage schien es erwünscht, die Perioden für die Beobachtung möglichst lang zu gestalten. Der längste, regelmäßigste und ungestörteste Schlaf ist der während der ersten Hälfte der Nacht. Es wurde daher das Versuchskind gegen Abend reichlich mit Frauenmilch gefüttert, und zwar bekam es meist die abgedrückte Milch aus der Flasche, um genaue Werte für die Zusammensetzung der Milch, C-Gehalt usw. jederzeit ermitteln zu können. Nach der Mahlzeit wurde das Kind trocken gelegt und dann sofort mit dem Versuch begonnen, der acht Stunden ununterbrochen durchgeführt wurde. Dabei waren wir insofern ganz besonders vom Glücke begünstigt, als wir sofort ein Kind fanden, das sich als geradezu ideales Versuchsobjekt bewährte. Es war das der am 1. April 1908 geborene Fritz S., das gesunde Kind einer im Haus tätigen Amme. Auch diese war sehr verständig und gab ohne weiteres ihre Einwilligung zu der Benutzung ihres Kindes, nachdem wir sie durch eine Demonstration von der Zuverlässigkeit des Apparates überzeugt hatten. Bei dem ersten Versuche mit dem Kinde war sie zugegen, um jederzeit einen Einspruch gegen die Fortsetzung erheben zu können. Später war sie so völlig von der Unschädlichkeit überzeugt, daß sie sich kaum noch im Arbeitszimmer sehen ließ. Doch stand ihr der Zutritt natürlich stets offen. Für die Zukunft sind Schwierigkeiten nach dieser Richtung nicht mehr zu befürchten, da heute jede Amme sofort ihr Kind zu einem solchen Versuche hergeben würde, ja, ein Teil derselben bereits tief gekränkt darüber ist, daß immer ein und demselben bisher diese besondere Auszeichnung zuteil geworden ist. Daß alles so glatt ablief, als es geschah, ist freilich dem geradezu musterhaften Verhalten des Versuchsobjektes zuzuschreiben. Schon beim ersten Versuche und bei allen folgenden wieder sah sich das Kind einige Minuten erstaunt um, blieb nur

kurze Zeit wach und schlief dann fest ein, um die ganzen übrigen Stunden entweder vollständig oder doch bis auf ganz geringe Unterbrechungen durchzuschlafen. Aus den Protokollen ist zu entnehmen, wieviel bei jedem Versuche von den 8 Stunden auf Schlaf, Wachen oder etwa Schreien kommen; aus den daraus zu ersehenden Zahlen wird klar, daß wir es mit wirklichen physiologischen Schlafversuchen zu tun haben. Daß natürlich bei den Versuchen selbst die umfassendsten Vorsichtsmaßregeln ergriffen waren, braucht kaum noch besonders betont zu werden. So war stets während der ganzen Versuchszeit ununterbrochen im Versuchszimmer anwesend: 1. der Leiter des Versuches, 2. ein Arzt, der nur das Kind beobachten, nicht aber sich mit Ablesungen usw. beschäftigen durfte, 3. eine besonders tüchtige und aufmerksame Schwester, und zwar immer dieselbe, die vollkommen genau Bescheid wußte, worauf es ankam, und 4. ein Laboratoriumsdiener. Alle am Versuch Beteiligten nahmen ihre Mahlzeiten im Zimmer selber ein, so daß die Kontrolle nicht einen Augenblick eine verminderte war. Wir sind allen den Kräften, die uns nach den verschiedensten Richtungen hin bei der Arbeit unterstützt haben, zu aufrichtigstem Danke verpflichtet.

Im ganzen verfügen wir nun über sechs Nachtversuche. Der erste fand am 14. August statt, der letzte am 2. September, das Kind hat dabei in der Zwischenzeit von 5590 g auf 5970 g zugenommen. Die Resultate gehen aus der folgenden Tabelle 1 (S. 389) hervor:

(Die genaueren Protokolle der einzelnen Versuche folgen am Schluß.)

Wir ersehen aus den hier zusammengestellten Zahlen folgendes: Ein gesundes Brustkind im Alter von $4^1/_2$ bis gut 5 Monaten und einem Gewicht von durchschnittlich 5790 g verbraucht während seines Nachtschlafes pro Kilo und Stunde 0,511 l Sauerstoff und produziert 0,466 l CO_2.

Der respiratorische Quotient beträgt 0,911. Die Genauigkeit unserer Versuche ist schon sofort aus verschiedenen Befunden ersichtlich. Einmal nämlich sind die Schwankungen in den einzelnen Versuchen sehr gering; so unterscheidet sich der Sauerstoffverbrauch pro Kilo und Stunde zwischen Maximum und Minimum nur um 0,018 l; das Mittel ist vom Maximum 0,011 l, vom Minimum sogar nur 0,007 l entfernt. Bei der

Tabelle I.

Datum des Versuchs	Gewicht des Kindes	O-Verbrauch in 8 Stunden	Pro Kilo und Stunde	CO_2-Produktion in 8 Stunden	CO_2-Produktion pro Kilo und Stunde	Respir.-Quotient	N-Fehler[1]
14. August . .	5590	22,827 l = 32,618 g	0,510 l = 0,729 g	21,047 l = 41,245 g	0,470 l = 0,922 g	0,922	+ 0,254 l
17. ,, . .	5750	23,529 l = 33,622 g	0,511 l = 0,731 g	22,328 l = 43,747 g	0,485 l = 0,951 g	0,949	− 0,017 l
20. ,, . .	5770	23,663 l = 33,810 g	0,512 l = 0,732 g	21,623 l = 42,370 g	0,468 l = 0,918 g	0,914	− 0,031 l
24. ,, . .	5760	23,314 l = 33,314 g	0,506 l = 0,723 g	20,766 l = 40,690 g	0,451 l = 0,883 g	0,891	+ 0,210 l
27. ,, . .	5900	24,644 l = 35,216 g	0,522 l = 0,746 g	21,898 l = 42,909 g	0,463 l = 0,909 g	0,888	+ 0,006 l
2. September	5970	24,085 l = 34,417 g	0,504 l = 0,721 g	21,826 l = 42,766 g	0,456 l = 0,895 g	0,906	+ 0,821 l
Durchschnitt	**5790**	**23,677 l = 33,835 g**	**0,511 l = 0,731 g**	**21,581 l = 42,286 g**	**0,466 l = 0,913 g**	**0,911**	**+ 0,207 l**

CO_2-Produktion liegen die Dinge ganz ähnlich: zwischen Maximum und Minimum liegt eine Breite von 0,034 l; das Maximum differiert vom Mittel nur um 0,019, das Minimum vom Mittel um 0,015. Infolgedessen ist auch der Ausschlag im respiratorischen Quotienten zwischen den einzelnen Versuchen kein bedeutender: er liegt zwischen 0,888 und 0,949.

Versuchen wir nun unsere Werte mit den wenigen Fällen zu vergleichen, über die die Literatur verfügt, so stoßen wir zunächst auf die Schwierigkeit, daß wir es ja mit ausgesprochenen physiologischen Schlafversuchen zu tun haben. Zweifellos aber ist die Periode von 8 Stunden, über die sich die Versuche ausdehnten, keine einfache insofern, als die ersten Stunden solche

[1]) Dieser „N-Fehler" ist bei unseren Versuchen am Kinde nach Nahrungsaufnahme nicht exakt anzugeben, da in dem Kastengas Wasserstoff und Methan (aus den Darmgasen) nicht analysiert worden sind, als für diese Zwecke gleichgültig. Diese unbekannten Mengen sind aber im „Stickstoff" enthalten, wenn O über Wasser bestimmt wird. Es werden also die positiven „Fehler" um diese unbekannten (sicher sehr geringfügigen) Werte geringer, die negativen größer.

energischer Verdauung bedeuten, in den letzten aber dieser Prozeß jedenfalls ganz oder nahezu ganz abgeschlossen ist. Wir sind aber auch hierüber heute einigermaßen im klaren, welchen Einfluß die Verdauung auf den respiratorischen Gasaustausch ausübt. Ein Versuch vom I7. IX. (Protokoll Nr. 7) wurde nämlich nach $3^h\ 4'$ abgebrochen. Alle übrigen Verhältnisse waren die gleichen. Das Kind war wieder sofort, nachdem es in den Kasten gelegt worden war, eingeschlafen und schlief noch fest und ruhig, als es wieder herausgenommen war. Dabei hatte sich ergeben:

Tabelle 2.

Gew.	O-Verbr.	O pro Std. u. Kilo	CO_2-Prod.	CO_2 pro Std. u. Kilo	Resp.-Quot.
6310	10,528 l	0,556 l	9,934 l	0,525 l	0,944
	= 15,044 g	= 0,794 g	= 19,465 g	= 1,029 g	

Wir sehen also, daß in den ersten 3 Stunden nach der Mahlzeit O-Verbrauch und CO_2-Produktion beide sehr gesteigert sind, daß die Steigerung bei der CO_2-Produktion relativ höher ist als beim O-Konsum und daß sich der respiratorische Quotient daher der 1 nähert. Gegenüber einem Durchschnitt von 0,511 l O-Verbrauch in 8 Stunden auf Stunde und Kilo, haben wir in den ersten 3 Stunden einen solchen von 0,556 l, also 0,045 l mehr; bei der Kohlensäure dagegen 0,466 l in 8 Stunden pro Stunde und Kilo, 0,525 l in 3 Stunden oder 0,059 l pro Stunde mehr. Wir wissen also nunmehr, daß die 8 Stunden Schlafes nicht mit einem stündlichen O-Verbrauch von 0,511 l einhergehen, sondern daß in den ersten 3 Stunden pro Stunde im Durchschnitt 0,556 l, in den letzten 5 Stunden dagegen 0,485 l verbraucht werden, daß weiter in den ersten 3 Stunden die CO_2-Produktion im Durchschnitt pro Stunde 0,525 l, in den letzten 5 Stunden dagegen pro Stunde im Durchschnitt 0,431 l, alles auf das Kilo Kind berechnet, beträgt. Ist der respiratorische Quotient in den 3 ersten Stunden nach der Nahrungsaufnahme 0,944, so sinkt er im Durchschnitt der letzten 5 Stunden auf 0,889.

Wir verfügen nun noch über einen Versuch, in dem dasselbe Kind nicht nachts, sondern am Tage in den Apparat gebracht wurde. Dies soll später ja systematisch vorgenommen werden; bei dem in Rede stehenden Versuche handelte es sich

um eine Demonstration vor einigen zu diesem Zwecke nach Düsseldorf gekommenen Physiologen, und es wurde natürlich da der ganze Apparat in Bewegung gesetzt worden war, die Gelegenheit benutzt, um einen regulären Tagesversuch durchzuführen. Das Kind verhielt sich dabei wieder sehr verständig, doch schlief es nur einen Teil der Zeit. Von den 8 Stunden sind nur 4 Stunden 28 Minuten als im Schlaf verbracht zu betrachten; die übrigen 3 Stunden 32 Minuten war es wach, reichlich 30 Minuten davon schrie es. Auch strengte es sich etwa in der Mitte des Versuches stark an, um sich sein Jäckchen auszuziehen. Entsprechend der getanen Arbeit sehen wir denn auch O-Verbrauch und CO_2-Produktion entsprechend vermehrt. Das Ergebnis dieses Versuches vom 24. IX. war folgendes:

Tabelle 3.

Gew. des Kindes	Dauer des Versuchs	O-Verbr.	O-Verb. per Std. u. Kilo	CO_2-Prod.	CO_2-Prod. pro Std. u. Kilo	Respirat.-Quotient	Fehler
6580	8 Std. (tags)	31,420 l = 44,899 g	0,597 l = 0,853 g	28,150 l = 55,158 g	0,534 l = 1,046	0,896	— 0,31 l

In der folgenden Tabelle seien die hauptsächlichsten Werte unter den verschiedenen Bedingungen nochmals wiederholt.

Tabelle 4.

Kind S.

	Pro Kilo und Std. verbr. O	Pro Kilo und Std. prod. CO_2	Respirat.-Quotient
Im 8stündigen Schlaf .	0,511 l = 0,731 g	0,466 l = 0,913 g	0,911
Im Schlaf kurz nach der Mahlzeit	0,556 l = 0,794 g	0,525 l = 1,029 g	0,944
Im Schlaf mehr als 3 Std. nach der Mahlzeit .	0,485 l = 0,693 g	0,431 l = 0,844 g	0,889
Wachend u. schlafend	0,597 l = 0,853 g	0,534 l = 1,046 g	0,896

Wir ersehen aus Tabelle 4, daß das zeitweilige Wachen und Schreien zu einem ganz beträchtlichen Anstieg von O-Verbrauch und Kohlensäureproduktion führt; die erhaltenen Werte für die ganzen 8 Stunden also inkl. denen des ruhigen Schlafes sind beträchtlich höher als die während der Verdauungshöhe im Schlafe, Dabei sehen wir weiter, daß es besonders der O-Verbrauch ist, der mächtig ansteigt, während die CO_2-Produktion nicht in gleichem Maße wächst. Daher ist der respiratorische Quotient wesentlich

größer in der Verdauung während des Schlafes als während der körperlichen Anstrengung.

Stellen wir nun unsere Befunde mit dem wenigen, was über den respiratorischen Gaswechsel des Säuglings experimentell ermittelt worden ist, in Parallele, so können wir zunächst der Ansicht von Scherer nicht beipflichten, daß der respiratorische Quotient beim Kinde im allgemeinen viel kleiner sei als beim Erwachsenen.[1]) Dahingegen ist selbstverständlich, und das betont Scherer mit Recht, die Intensität des Gaswechsels bei der Respiration des Kindes eine viel größere als beim Erwachsenen, wenn man die gefundenen Zahlen auf die Gewichtseinbuße des Versuchsobjektes berechnet. Nach Laves[2]) verbrauchte der Erwachsene pro Stunde und Kilogramm im von uns berechneten Durchschnitt aus den 7 Versuchen, über die berichtet wird, 246,43 ccm O und produzierte 211,32 ccm CO_2. Das ist also etwa halb so viel als der Gaswechsel unseres Säuglings pro Kilogramm und Stunde ergab. Der Säugling von Heubner-Rubner[3]) produzierte pro Kilogramm und Stunde 0,944 g CO_2, somit etwas mehr als der unsere (0,913 g CO_2). An und für sich ist diese Differenz völlig begründet insofern, als das dort in Rede stehende Kind ca. 500 g leichter war, es also schon deswegen pro Kilo mehr CO_2 zu liefern hatte. Aber weiter sind ja die Zahlen von Heubner-Rubner solche, die Perioden des Wachens und der Unruhe ebenso wie solche des Schlafes umschlossen, während die von uns in Vergleich gesetzte Zahl von 0,913 g CO_2 die in der Nachtruhe gewonnene darstellt. Nehmen wir den ermittelten Wert des Tagesversuches, bei dem auch unser Kind zeitweise wach und sogar unruhig war, so kommen wir auf 1,046 g CO_2 pro Kilogramm und Stunde. Erst weitere Versuche werden ergeben, innerhalb welcher Grenzen der Tages-CO_2-Wert in Folge der verschieden starken Muskeltätigkeit schwankt. Bei dem wesentlich schwereren künstlich genährten Kinde, über das die

---

[1]) Jahrb. f. Kinderheilk. **43**, 491.

[2]) Laves, Respirationsversuche am gesunden Menschen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 590, 1894.

[3]) Rubner und Heubner, Die natürliche Ernährung eines Säuglings. Zeitschr. f. Biol. **36**, 1898.

genannten[1]) Autoren später berichten, betrug die CO_2-Produktion 1,046 g, also merkwürdigerweise genau so viel als in unserem Falle, doch ergibt die Ernährung mit Kuhmilch natürlich ganz andere Verhältnisse.

Berechnen wir endlich auch unsere Werte auf die Körperoberfläche des Kindes, so können wir dieselbe für einen Säugling von 5790 g auf 38,4 qdm schätzen. Danach finden wir:

Tabelle 5.[2])

1 qm Säugling S im 8 stündigen Schlaf im Durchschnitt pro Stunde	11,0 g	0-Verbrauch	13,78	CO_2-Produktion
1 qm Säugling S im Schlaf kurz nach der Mahlzeit	11,88 g	„	15,52	„
1 qm Säugling S im Schlaf mehr als 3 Std. nach der Mahlzeit	10,42 g	„	12,68	„
1 qm Säugling S wachend und schlafend	12,85 g	„	15,75	„

Aus den hier bisher von uns ermittelten Zahlen würde sich somit die Richtigkeit der von Rubner und Heubner vertretene Anschauung stützen lassen, nach welcher die Stoffwechselvorgänge nahezu proportional der Oberflächenentwickelung verlaufen und in der Jugend, wenn man eben die Körperoberfläche als Maßstab nimmt, keine vermehrte Kohlensäureausscheidung statthat; denn wir finden bei dem Erwachsenen Werte, die dem für den Säugling ermittelten vollkommen entsprechen.

Endlich verfügen wir noch über einige Versuche, die am hungernden Kinde vorgenommen worden sind. Diese Versuche würden von außerordentlicher Bedeutung in physiologischer Hinsicht sein, wenn es sich um normale Kinder gehandelt hätte. Dies ist jedoch nicht der Fall; bei allen 3 Kindern haben wir es mit toxischen Stoffwechselstörungen zu tun gehabt. Die Kinder hatten aus therapeutischen Gründen mindestens 24 Stunden absolut gehungert, ehe sie in den Versuch genommen wurden, und nur ganz dünnen Tee mit Spuren Saccharin gesüßt erhalten. Bemerkt sei kurz, daß das Kind Würminghausen gestorben ist, während die zwei anderen genesen sind. Auf

---

[1]) Rubner und Heubner, Die künstliche Ernährung eines normalen und eines atropischen Säuglings. Zeitschr. f. Biol. 38, 1899.

[2]) Siehe Tabelle 6 auf Seite 394.

Ta-

(Hunger-

Nr.	Name	Datum	Gewicht	Dauer	Verbrauchte O
1	Würminghausen	23. Juli	3550	8 Stunden	12,793 l = 18,281 g
2	Maaß	29. Aug.	5660	9 Stunden	28,406 l = 40,592 g
3	Kels	7. Sept.	3510	8 Stunden	17,792 l = 25,425 g

die Bedeutung dieses Versuchs wird der eine von uns[1]) an anderer Stelle näher eingehen. Es möge hier die einfache Aufführung und Zusammenstellung der Protokolle genügen.

Protokolle der Versuche.

Nr. I. Versuch vom 14. August 1908.

Versuchsobjekt: Sutholt, Fritz. Alter: $4^1/_2$ Monate.

Gewicht des Kindes:		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges:	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
5590 g	5420 g	2880 g	2980 g

Dauer des Versuches: 8^h; 7^h 27′ schlafend, 33′ wach; davon $3^1/_2$′ schreiend.

Ernährung: 120 g Milch

	Temp.	Bar. corr.	Man.	Thermobar.
Anfangswerte:	18,0°	753,3	+0,30	+0,36
Endwerte:	18,6°	756,4	+3,31	+0,66

Anfangsvol.: 209,555 l bei 18,0 Grad und 753,24 mm Hg = 190,865 l
Endvol.: 209,555 l „ 18,0 „ „ 755,95 „ „ = 191,566 l

Analyse

der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 = 0,06 %	0,27 %	CO_2 = 0,16 %
O_2 = 20,85 %	20,23 %	O_2 = 95,10 %
N_2 = 79,09 %	79,50 %	N_2 = 4,74 %
100,00 %	100,00 %	100,00 %

1) Schloßmann in den demnächst erscheinenden „Arbeiten aus der Klinik für Kinderheilkunde in Düsseldorf.“ Archiv f. Kinderheilkunde.

belle 6.

versuche).

Pro Kilo und Std.	Produzierte CO_2	Pro Kilo und Std.	Respiratorischer Quotient	Pro qcm Oberfläche und Std.	
				O-Verbrauch	CO_2-Produktion
0,450 l = 0,643 g	8,829 l = 17,30 g	0,311 l = 0,609 g	0,690	8,20 g	7,76 g
0,558 l = 0,797 g	20,728 l = 40,615 g	0,407 l = 0,797 g	0,730	12,91 g	12,91 g
0,633 l = 0,807 g	13,620 l = 26,688 g	0,485 l = 0,950 g	0,765	11,52 g	12,09 g

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 39,795 l
Nachher „ 38,754 l
1,041 l

Gewicht des mit Wasser von + 4° C gefüllt. Gasom. = 97,242 kg
Anfangsgewicht des „ = 36,180 „ bei 17,3° C

Anfangsvolumen d. Gases = 61,045 l „ 17,3° C und 753,3 Bar. = 55,788 l
Endgewicht des Gasom. = 61,26 kg „ 17,7° C
Volumen des Endgases = 35,901 l „ 17,7° C und 756,4 Bar. = 32,880 l
22,908 l

Davon ab N_2 in O_2 = 1,086 l
„ „ CO_2 „ O_2 = 0,036 l
Dazu: 1,041 l

Nettosauerstoffverbrauch = 22,827 l
Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde = 0,510 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,114 l
Nachher „ 0,517 l
0,403 l

Aus Lauge = 20,644 l CO_2
Gesamtkohlensäureproduktion = 21,047 l

Kohlensäure pro kg u. Std. = 0,470 l Respiratorischer Quotient = 0,922

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 150,955 l
Nachher „ 152,295 l
1,340 l

N_2 aus O_2 (4,74 %) = 1,086 l
Fehler = + 0,254 l

Nr. II. Versuch vom 17. August 1908.

Versuchsobjekt: Sutholt. Alter: 4 Monate 17 Tage.

Gewicht des Kindes:		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges:	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
5750 g	5540 g	2855 g	2980 g

Dauer des Versuches: 8^h; 7^h 33′ schlafend, 27′ wach; davon $1^1/_2$′ schreiend.

Ernährung: 160 g Milch

	Temp.	Bar. corr.	Man.	Thermobar.
Anfangswerte:	17,4°	759,0	+0,23	+1,47
Endwerte:	17,8°	759,8	+4,45	+3,14

Anfangsvol.: 209.420 l bei 17,4 Grad und 757,76 mm Hg = 192,443 l
Endvol.: 209,420 l „ 17,4 „ „ 760,31 „ „ = 193.104 l

Analyse

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2	0,09 %	0,35 %	0,16 %
O_2	20,84 %	20,22 %	94,64 %
N_2	79,07 %	79,43 %	5,20 %
	100,00 %	100,00 %	100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 40,105 l
Nachher „ 39,045 l
1,060 l

Gewicht des mit Wasser von +4° C gefüllt. Gasom. = 97,242 kg
Anfangsgewicht des „ = 62,45 „ bei 17,0° C
Anfangsvolumen d. Gases = 34,717 l „ 17,4° C u. 108,69 Thrb. = 31,956 l
Endgewicht des Gasom. = 88,21 kg „ 17,5° C
Volumen des Endgases = 8,918 l „ 17,5° C u. 108,70 Thrb. = 8,215 l
23,741 l
Davon ab N_2 in O_2 = 1,234 l
„ „ CO_2 „ O_2 = 0,038 l
Dazu: 1,060 l
Nettosauerstoffverbrauch = 23,529 l
Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde = 0,511

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,173 l
Nachher „ 0,676 l
0,503 l

Aus Lauge = 21,825 l CO_2
Gesamtkohlensäureproduktion = 22,328 l

Kohlensäure pro kg u. Std. = 0,485 l
Respiratorischer Quotient = 0,949

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden:	152,165 l	N_2 aus O_2 (5,20%) = 1,234 l
Nachher „	153,382 l	Fehler = —0,017 l
	1,217 l	

Nr. III. Versuch vom 20. August. 1908.

Versuchsobjekt: Sutholt. Alter: 4 Monate 20 Tage.

Gewicht des Kindes:		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges:	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
5770 g	5610 g	2850 g	2940 g

Dauer des Versuches: 8ʰ; 7ʰ 50′ schlafend, 10′ wach, ohne zu

Ernährung: 140 g Milch

Anfangswerte: Temp. 18,9° Bar. corr. 757,4 Man. +0,26 Thermobar. +0,19
Endwerte: „ 19,8° „ „ 754,5 „ +7,83 „ +5,45

Anfangsvol.: 209,405 l bei 18,9 Grad und 757,47 mm Hg = 191,000 l
Endvol.: 209,405 l „ 18,9 „ „ 759,78 „ „ = 191,595 l

Analyse

der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 = 0,06%	0,32%	CO_2 = 0,10%
O_2 = 20,89%	20,36%	O_2 = 95,62%
N_2 = 79,05%	79,32%	N_2 = 4,28%
100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden:	39,900 l
Nachher „	39,009 l
	0,891 l

Gewicht des mit Wasser von + 4° C gefüllt. Gasom. = 97,242 kg
Anfangsgewicht des „ = 29,760 „

Anfangsvolumen d. Gases = 67,482 l bei 19,0° C und 797,4 Bar. = 61,514 l
Endgewicht des Gasom. = 55,80 kg „ 18,2° C
Volumen des Endgases = 41,363 l „ 754,5 Bar. = 37,699 l

	23,815 l
Davon ab N_2 in O_2 =	1,019 l
„ „ CO_2 „ O_2 =	0,024 l
Dazu:	0,891 l
Nettosauerstoffverbrauch =	23,663 l
Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde =	0,512 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,114 l — Aus Lauge = 21,124 l CO_2
Nachher „ 0,613 l — Gesamtkohlensäureproduktion = 21,623 l
0,499 l

Kohlensäure pro kg u. Std. = 0,468 l — Respiratorischer Quotient = 0,914

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 150,985 l — N_2 aus O_2 (4,28 % = 1,019 l
Nachher „ 151,973 l — Fehler = —0,031 l
0,988 l

Nr. IV. Versuch vom 24. August 1908.

Versuchsobjekt: Sutholt: Alter: 4 Monate 24 Tage.

Gewicht des Kindes:		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges:	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
5760 g	5660 g	2920 g	2980 g

Dauer des Versuches:	Ernährung:
8 h; 7 h 37′ schlafend, 23′ wach, ohne zu schreien	140 g Milch

Anfangswerte: Temp. 18,1° Bar. corr. 756,7 Man. +0,25 Thermobar. +0,70
Endwerte: „ 18,8° „ „ 757,1 „ +4,90 „ +2,61
Anfangsvol.: 209,345 l bei 18,1 Grad und 756,25 mm Hg = 191,360 l
Endvol.: 209,345 l „ 18,1 „ „ 758,99 „ „ = 192,067 l

Analyse

der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 = 0,07 %	0,28 %	CO_2 = 0,10 %
O_2 = 20,95 %	20,40 %	O_2 = 95,62 %
N_2 = 78,98 %	79,32 %	N_2 = 4,28 %
100,00 %	100,00 %	100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 40,089 l
Nachher „ 39,182 l
0,907 l

Gewicht des mit Wasser
von + 4° C gefüllt. Gasom. = 97,242 kg
Anfangsgewicht des „ = 58,03 „ bei 17,3°
Anfangsvolumen d. Gases = 39,139 l „ 109,33 Thrb. = 35,798 l
Endgewicht des Gasom. = 83,66 kg „ 17,5° C
Volumen des Endgases = 13,474 l „ 108,97 Thrb. = 12,365 l
23,433

Davon ab N_2 in O_2 = 1,003 l
„ „ CO_2 „ O_2 = 0,023 l
Dazu: 0,907 l

Nettosauerstoffverbrauch = 23,314 l
Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde = 0,506 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,134 l
Nachher „ 0,538 l
0,404 l

Aus Lauge = 20,362 l CO_2
Gesamtkohlensäureproduktion = 20,766 l

Kohlensäure pro kg u. Std. = 0,451 l Respiratorischer Quotient = 0,891

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 151,135 l
Nachher „ 152,348 l
1,213 l

N_2 aus O_2 (4,28%) = 1,003 l
Fehler = + 0,210 l

Nr. V. Versuch vom 27. August 1908.

Versuchsobjekt: Sutholt. Alter: 4 Monate 27 Tage.

Gewicht des Kindes:		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges:	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
5900 g	5750 g	2910 g	3000 g

Dauer des Versuches: 8^h; 7^h 35′ schlafend, 25′ wach; davon 1′ schreiend

Ernährung: 140 g Milch

	Temp.	Bar. corr.	Man.	Thermobar.
Anfangswerte:	17,9°	752,9	+0,27	+1,03
Endwerte:	18,8°	752,2	+7,83	+5,34

Anfangsvol.: 209,215 l bei 17,9 Grad und 752,14 mm Hg = 190,368 l
Endvol.: 209,215 l „ 17,9 „ „ 755,39 „ „ = 191,207 l

Analyse

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2	0,06%	0,33%	0,06%
O_2	20,88%	20,40%	95,70%
N_2	79,06%	79,27%	4,24%
	100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 39,749 l
Nachher „ 39,006 l
0,743 l

Gewicht des mit Wasser
von $+4^0$ C gefüllt. Gasom. $=$ 97,242 kg
Anfangsgewicht des „ $=$ 24,860 „

Anfangsvolumen d. Gases $=$ 72,382 l bei $18,2^0$ C u. 109,95 Thrb. $=$ 65,832 l
Endgewicht des Gasom. $=$ 52,19 kg „ $17,7^0$ C
Volumen des Endgases $=$ 45,017 l „ 110,18 Thrb. $=$ 40,857 l

24,975 l
Davon ab N_2 in $O_2 =$ 1,059 l
„ „ CO_2 „ $O_2 =$ 0,015 l
Dazu: 0,743 l

Nettosauerstoffverbrauch $=$ 24,644 l
Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde $=$ 0,522 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,114 l Aus Lauge $=$ 21,381 l CO_2
Nachher „ 0,631 l Gesamtkohlensäureproduktion $=$ 21,898 l
0,517 l
Kohlensäure pro kg u. Std. $=$ 0,463 l Respiratorischer Quotient $=$ 0,888

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 150,505 l N_2 aus O_2 (4,24 %) $=$ 1,059 l
Nachher „ 151,570 l Fehler $= +$ 0,006 l
1,065 l

Nr. VI. Versuch vom 2. September 1908.

Versuchsobjekt: Sutholt. Alter: 5 Mon. 2 Tage.

Gewicht des Kindes;		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges;	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
5970 g	5840 g	2920 g	3000 g

Dauer des Versuches: 8^h; 7^h 46′ schlafend, 14′ wach, ohne zu schreien.
Ernährung: 140 g Milch

Anfangswerte: Temp. $18,1^0$ Bar. corr. 753,7 Man. $+0,18$ Thermobar. $-0,32$
Endwerte: „ $18,7^0$ „ „ 754,3 „ $+4,60$ „ $+1,30$
Anfangsvol.: 209,135 l bei 18,1 Grad und 754,20 mm Hg $=$ 190,634 l
Endvol.: 209,135 l „ 18,1 „ „ 757,0 „ „ $=$ 191,356 l

Analyse

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2	0,10 %	0,40 %	0,12 %
O_2	20,94 %	20,01 %	95,81 %
N_2	78,96 %	79,59 %	4,07 %
	100,00 %	100,00 %	100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 39,919 l
Nachher „ 38,290 l
1,629 l

Gewicht des mit Wasser von $+4^0$ gefüllten Gasom. = 97,242 kg
Anfangsgewicht des Gasom. = 24,170 „

Anfangsvolumen des Gases = 73,072 l bei 109,83 Thrb. = 66,533 l
Endgewicht des Gasom. = 49,91 kg bei 17,2° C.
Volumen des Endgases = 47,301 l bei 109,76 Thrb. = 43,095 l
23,438 l
Davon ab N_2 in O_2 = 0,954 l
„ „ CO_2 „ O_2 = 0,028 l
Dazu: 1,629 l
Nettosauerstoffverbrauch = 24,085 l
Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde = 0,504 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,190 l
Nachher „ 0,765 l
0,575 l

Aus Lauge = 21,251 l CO_2
Gesamtkohlensäureproduktion = 21,826 l

Kohlensäure pro kg u. Std. = 0,456 l. Respiratorischer Quotient = 0,906

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 150,525 l
Nachher „ 152,300 l
1,775 l

N_2 aus O_2 (4,07 %) = 0,954 l
Fehler = + 0,821 l

Nr. VII. Versuch vom 17. September 1908.

Versuchsobjekt: Sutholt. Alter: 5 Mon. 17 Tage.

Gewicht des Kindes:		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges:	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
6310 g	6230 g	2780 g	2840 g

Dauer des Versuches:	Ernährung:
$3^h\ 4'$	140 g Milch

Anfangswerte: Temp. 19,5° Bar. corr. 762,3 Man. + 0,15 Thermobar. + 0,15
Endwerte: „ 20,2° „ „ 762,4 „ + 4.20 „ — 0,10
Anfangsvol.: 209,100 l bei 19,9 Grad und 762,3 mm Hg = 185,934 l
Endvol.: 209,100 l „ 19,9 „ „ 766,6 „ „ = 187,030 l

Analyse

	der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 =	0,07 %	0,54 %	0,18 %
O_2 =	20,87 %	20,55 %	95,49 %
N_2 =	79,06 %	78,91 %	4,33 %
	100,00 %	100,00 %	100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden:		39,866 l
Nachher	„	39,462 l
		0,404 l

Gewicht des mit Wasser von $+4^0$ gefüllten Gasom.	= 97,273 kg	
Anfangsgewicht des Gasom.	= 29,550 „	
Anfangsvolumen des Gases	= 67,723 l bei 109,10 Thrb.	= 62,074 l
Endgewicht des Gasom.	= 41,10 kg bei 18,4° C.	
Volumen des Endgases	= 56,161 l bei 109,11 Thrb.	= 51,472 l
		10,602 l
	Davon ab N_2 in O_2 =	0,459 l
	„ „ CO_2 „ O_2 =	0,019 l
	Dazu:	0,404 l
	Nettosauerstoffverbrauch =	10,528 l
	Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde =	0,556 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden:	0,134 l	Aus Lauge =	9,011 l CO_2.
Nachher „	1,057 l	Gesamtkohlensäureproduktion =	9,934 l
	0,923 l		

Kohlensäure pro kg u. Std. = 0,525 l. Respiratorischer Quotient = 0,944

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden:	151,023 l	N_2 aus O_2 (4,33 %) =	0,459 l
Nachher „	151,606 l	Fehler =	+0,124 l
	0,583 l		

Bemerkungen: Am Schluß nicht ventiliert, da Motor versagte; infolgedessen zu niedere Endtemperatur (warmes Kind!), infolgedessen + an N.

Nr. VIII. Versuch vom 24. September 1908.

Versuchsobjekt: Sutholt. Alter: 5 Mon 24 Tage.

Gewicht des Kindes:		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges:	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
6580 g	6310 g	2890 g	3075 g

Dauer des Versuches:	Ernährung:
8^h	310 g Milch

Anfangswerte:	Temp. 17,8°	Bar. corr. 755,2	Man. +0,19	Thermobar.	+0,28
Endwerte:	„ 18,5°	„ „ 756,0	„ +3,90	„	+3,41

Anfangsvol.: 208,555 l bei 17,8 Grad und 755,11 mm Hg = 190,000 l
Endvol.: 208,555 l „ 17,8 „ „ 755,69 „ „ = 190,150 l

Analyse

der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
$CO_2 =$ 0,15%	0,33%	$CO_2 =$ 0,29%
$O_2 =$ 20,71%	19,94%	$O_2 =$ 94,83%
$N_2 =$ 79,14%	79,73%	$N_2 =$ 4,88%
100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 39,348 l
Nachher „ 37,916 l
1,432 l

Gewicht des mit Wasser von
+ 4° gefüllten Gasom. = 97,273 kg
Anfangsgewicht des Gasom. = 48,550 „ bei 17,3°

Anfangsvolumen des Gases = 48,685 l bei 109,30 Thrb. = 44,542 l
Endgewicht des Gasom. = 83,07 kg bei 17,6° C
Volumen des Endgases = 14,118 l bei 109,28 Thrb. = 12,919 l
31,623 l

Davon ab N_2 in $O_2 =$ 1,543 l
„ „ CO_2 „ $O_2 =$ 0,092 l
Dazu: 1,432 l

Nettosauerstoffverbrauch = 31,420 l
Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde = 0,597 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,285 l — Aus Lauge = 27,808 l CO_2
Nachher „ 0,627 l — Gesamtkohlensäureproduktion = 28,150 l
0,342 l

Kohlensäure pro kg u. Std. = 0,534 l. Respiratorischer Quotient = 0,896

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 150,367 l — N_2 aus O_2 (4,88%) = 1,543 l
Nachher „ 151,600 l — Fehler = —0,31 l
1,233 l

Nr. IX. Versuch vom 23. Juli 1908.

Versuchsobjekt: Würminghausen, Therese. Alter: 3 Monate.

Gewicht des Kindes:		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges:	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
3550 g	3440 g	3050 g	3200 g

Dauer des Versuches: 8^h — Ernährung: Hunger

Anfangswerte: Temp. 19,3° Bar. corr. 760,4 Man. + 0,22 Thermobar. + 0,05
Endwerte: „ 20,1° „ „ 760,6 „ + 9,53 „ + 2,71
Anfangsvol.: 211,425 l bei 19,3 Grad und 760,57 mm Hg = 193,267 l
Endvol.: 211,425 l „ 19,3 „ „ 767,22 „ „ = 194,995 l

Analyse

der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 = 0,12%	0,20%	CO_2 = 0,19%
O_2 = 20,80%	20,92%	O_2 = 94,16%
N_2 = 79,08%	78,88%	N_2 = 5,65%
100,00%	100,00%	100,00%

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 40,199 l
Nachher „ 40,793 l
0,594 l

Gewicht des mit Wasser
von + 4° C gefüllt. Gasom. = 97,242 kg
Anfangsgewicht des „ = 52,52 „ bei 18,1° C
Anfangsvolumen d. Gases = 44,649 l „ 109,25 Thrb. = 40,868 l
Endgewicht des Gasom. = 68,00 kg „ 19,0° C
Volumen des Endgases = 29,135 l „ 109,32 Thrb. = 26,651 l
14,217 l
Davon ab N_2 in O_2 = 0,803 l
„ „ CO_2 „ O_2 = 0,027 l
„ „ 0,594 l
Nettosauerstoffverbrauch = 12,793 l
Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde = 0,450 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,232 l Aus Lauge = 8,671 l CO_2
Nachher „ 0,390 l Gesamtkohlensäureproduktion = 8,829 l
0,158 l
Kohlensäure pro kg u. Std. = 0,311 l Respiratorischer Quotient = 0,690

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 152,835 l N_2 aus O_2 (5,65%) = 0,803 l
Nachher „ 153,812 l Fehler = + 0,174 l
0,977 l

Nr. X. Versuch vom 29. August 1908.

Versuchsobjekt: Maaß, Lina. Alter: 9 Mon. 24 Tage.

Gewicht des Kindes:		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges:	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
5660 g	5570 g	2650 g	2660 g

Dauer des Versuches: 9h — Ernährung: Hunger

Anfangswerte: Temp. 18,3° Bar. corr. 753,2 Man. + 0,35 Thermobar. — 2,02
Endwerte: „ 18,6° „ „ 753,3 „ + 2,96 „ — 0,21
Anfangsvol.: 209,715 l bei 18,3 Grad und 755,57 mm Hg = 191,236 l
Endvol.: 209,715 l „ 18,3 „ „ 756,37 „ „ = 191,554 l

Analyse

der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 = 0,06 %	0,32 %	CO_2 = 0,04 %
O_2 = 20,86 %	19,93 %	O_2 = 95,69 %
N_2 = 79,08 %	79,75 %	N_2 = 4,27 %
100,00 %	100,00 %	100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 39,892 l
Nachher „ 38,177 l
1,715 l

Gewicht des mit Wasser
von + 4° C gefüllt. Gasom. = 97,242 kg
Anfangsgewicht des „ = 24,930 „

Anfangsvolumen d. Gases = 72,312 l bei 109,95 Thrb. = 65,768 l
Endgewicht des Gasom. = 55,55 kg „ 17,7° C
Volumen des Endgases = 41,682 l „ 110,05 Thrb. = 37,875 l
27,893 l
Davon ab N_2 in O_2 = 1,191 l
„ „ CO_2 „ O_2 = 0,011 l
Dazu: 1,715 l

Nettosauerstoffverbrauch = 28,406 l
Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde = 0,558 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,115 l Aus Lauge = 20,230 l CO_2
Nachher „ 0,613 l Gesamtkohlensäureproduktion = 20,728 l
0,498 l

Kohlensäure pro kg u. Std. = 0,407 l Respiratorischer Quotient = 0,730

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 151,229 l N_2 aus O_2 (4,27 %) = 1,191 l
Nachher „ 152,764 l Fehler = + 0,344 l
1,535 l

Nr. XI. Versuch vom 7. September 1908.

Versuchsobjekt: Kels, Joh. Alter: 2 Mon, 5 Tage

Gewicht des Kindes:		Gewicht der Bekleidung und des Bettzeuges:	
vorher:	nachher:	vorher:	nachher:
3510 g	3310 g	2930 g	3110 g

Dauer des Versuches:	Ernährung:
8h	Hunger

Anfangswerte: Temp. 19,0° Bar. corr. 761,0 Man. + 0,18 Thermobar. + 3,05
Endwerte: „ 19,2° „ „ 759,1 „ + 6,25 „ + 5,28
Anfangsvol.: 211,585 l bei 19,0 Grad und 758,13 mm Hg = 193,063 l
Endvol.: 211,585 l „ 19,0 „ „ 761,97 „ „ = 194,062 l

Analyse

der Anfangsluft	der Endluft	des Sauerstoffs
CO_2 = 0,07 %	0,24 %	CO_2 = 0,14 %
O_2 = 20,83 %	20,62 %	O_2 = 95,40 %
N_2 = 79,10 %	79,14 %	N_2 = 4,46 %
100,00 %	100,00 %	100,00 %

Sauerstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 40,215 l
Nachher „ 40,015 l
0,200 l

Gewicht des mit Wasser
von + 4° C gefüllt. Gasom. = 97,242 kg
Anfangsgewicht des „ = 51,56 „ bei 17,1° C
Anfangsvolumen d. Gases = 45,619 l „ 109,01 Thrb. = 41,848 l
Endgewicht des Gasom. = 71,48 kg „ 18° C
Volumen des Endgases = 25,663 l „ 109,63 Thrb. = 23,408 l
18,440 l
Davon ab N_2 in O_2 = 0,822 l
„ „ CO_2 „ O_2 = 0,026 l
Dazu: 0,200 l
Nettosauerstoffverbrauch = 17,792 l
Sauerstoffverbrauch pro kg und Stunde = 0,633 l

Kohlensäurebilanz.

Vorher vorhanden: 0,135 l Aus Lauge = 13,289 l CO_2
Nachher „ 0,466 l Gesamtkohlensäureproduktion = 13,620 l
0,331 l
Kohlensäure pro kg u. Std. = 0,485 l Respiratorischer Quotient = 0,765

Stickstoffbilanz.

Vorher vorhanden: 152,713 l N_2 aus O_2 (4,46 %) = 0,822 l
Nachher „ 153,581 l Fehler = + 0,046 l
0,868 l

Über den Einfluß des Toluylendiamins auf den Cholesteringehalt der Fäces.

Von

Chosaburō Kusumoto.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Physiologischen Instituts zu Breslau.)

(Eingegangen am 24. Oktober 1908.)

In einer Untersuchung, die ich auf Anregung von Prof. Röhmann an Hunden mit Gallenfisteln anstellte,[1]) konnte ich nachweisen, daß der Zerfall von roten Blutkörperchen, der nach Afanassiew unter dem Einfluß von Toluylendiamin stattfindet, zu einer vermehrten Ausscheidung von Cholesterin durch die Galle führt. Die Galle ist nicht nur das Ausscheidungsorgan für den Farbstoff, der aus dem Hämoglobin entsteht, sondern auch für das Cholesterin, das in den roten Blutkörperchen als solches enthalten ist und bei ihrem Zerfalle frei wird.

Die Gallenausscheidung bei einem Hunde mit Gallenfistel findet nicht unter normalen Bedingungen statt. Die Anlegung einer guten Gallenfistel gelingt, besonders im Anfange, nicht immer ganz leicht. Ich stellte deshalb zuerst die Versuche mit Toluylendiamin an normalen Hunden an. Nach den Beschreibungen von Stadelmann und Afanassiew tritt nach subcutaner Einspritzung von Toluylendiamin eine Polycholie ein, die sich an den nicht mit Gallenfistel behafteten Hunden bei der Eröffnung des Darmes durch den starken Gehalt des Darminhaltes am Gallenfarbstoff zu erkennen gibt. Ist nun mit der vermehrten Ausscheidung von Galle, wie wir vermuteten,

---

[1]) Diese Zeitschr. **13**, 354, 1908. Im Titel ist hier, wie diese Zeitschr. **10**, 264, 1908, Chosaburō zu lesen.

eine vermehrte Ausscheidung von Cholesterin verbunden, so konnte sich dies auch durch eine Untersuchung der Fäces feststellen lassen. Es wurden deshalb die folgenden Versuche angestellt.

Die Hunde wurden in einer 5 bis 6 tägigen Vorperiode mit einer Menge Pferdefleisch gefüttert, die annähernd ausreichte, um sie auf ihrem Körpergewicht zu erhalten. Dann wurde ihnen bei gleichbleibender Ernährung Toluylendiamin unter die Haut gespritzt.

Zur Abgrenzung des Kotes erhielten die Hunde am Ende der Vorperiode eine größere Anzahl kleiner Korkstückchen in Gelatinekapseln. Um die Gewinnung des Kotes zu beschleunigen und die Abgrenzung zu erleichtern, wurden die Hunde am Tage vor der Toluylendiaminperiode mit Hundekuchen gefüttert. Am Abend desselben Tages oder am nächsten Morgen vor der Fütterung erhielten sie wieder Korkstückchen.

Die Bestimmung des Cholesterins im Kot wurde folgendermaßen ausgeführt. Die einzelnen Proben des Kotes wurden bald nach der Entleerung wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Der Alkohol wurde durch Äther verdrängt. Die alkoholischen Lösungen wurden vorsichtig eingeengt. Der Alkoholextrakt sowie die ausgekochten Massen wurden beiseite gestellt, bis der gesamte Kot der betreffenden Periode gewonnen worden war. Dann wurden die extrahierten Massen fein gepulvert und im Soxhletapparate mit Äther völlig extrahiert und aus dem Rückstand der Alkoholextrakte die in Äther löslichen Substanzen durch Ausschütteln gewonnen. Nun vereinigte man die Ätherextrakte, destillierte den Äther ab und kochte den Ätherrückstand unter öfterem Umschwenken eine Stunde auf dem Wasserbade mit alkoholischer Kalilauge. Die alkoholische Lösung wurde mit etwa dem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Der Überschuß des Alkalis wurde mit Salzsäure beseitigt und die auf Phenolphthalein alkalisch reagierende Flüssigkeit mit Petroläther geschüttelt. Verdunstet man den Petroläther, so enthält der Rückstand noch geringe Mengen von Seifen. Es empfiehlt sich deshalb, die Petrolätherlösung, bevor der Petroläther vollkommen verdunstet ist, mit Wasser zu schütteln, bis dieses rotes Lakmoidpapier nicht mehr bläut. In anderen Versuchen wurden die Fettsäuren mittels Baryt-

hydrat entfernt. Man nimmt den Rückstand mit Methylalkohol auf, setzt einen Überschuß von methylalkoholischer Barytlösung hinzu, leitet Kohlensäure ein, bis Curcumapapier nicht mehr gebräunt wird, dampft vorsichtig zur Trockne und erwärmt den Rückstand mit Äthylalkohol. Man filtriert, wäscht mit warmem Alkohol, verdunstet die alkoholischen Filtrate und nimmt den Rückstand mit Äther auf. Der Ätherrückstand enthält dann alle in Äther löslichen Alkohole, bei den Fäces außer dem Cholesterin auch Koprosterin. Bei Besprechung der folgenden Versuche soll der Ätherrückstand, der aus dem verseiften Extrakte der Fäces gewonnen wurde, zunächst kurz als Cholesterin bezeichnet werden.

Cholesteringehalt der Fäces nach subcutaner Einspritzung von Toluylendiamin.

Versuch	Datum 1907	Körpergewicht kg	Futter (Pferdefleisch)	Toluylendiamin	Cholesterin in Fäces im ganzen	Cholesterin in Fäces im Tage
I	12.—17. Mai	13,6	600 g	—	1,316 g	0,219 g
	28. Mai bis 6. Juni	13,5—13,0	600 g	28. u. 30. Mai je 0,05 g	3,654 g	0,304 g
	7. Juni	13,0	200 g	1. Juni 0,10 g		
	8. Juni	12,9	300 g	3. Juni 0,15 g 5. Juni 0,20 g		
II	26.—30. Juni	13,5—13,0	400 g	—	1,042 g	0,221 g
	2.—7. Juli	13,0—13,3—13,0	400 g	2. 4. 6. Juli je 0,1 g	2,297 g	0,383 g
III	9.—13. Juli	9,7—9,5	400 g	—	1,226 g	0,245 g
	15.—19. Juli	9,3—9,5—9,4	400 g	15. 16. 17. 18. Juli je 0,06 g, am 19. Juli 0,10 g	1,292 g	0,258 g
	21.—25. Juli	9,5—9,3	400 g	am 21. Juli 0,16 g, am 22. 23. 24. 25. Juli je 0,2 g	1,163 g	0,232 g
IV	19.—24. Juni	14,5—14,1	500 g	—	1,913 g	0,319 g
	26. Juni bis 1. Juli	14,0—13,9	500 g	26. u. 28. Juli je 0,05 g 30. Juli 0,10 g	2,103 g	0,351 g
	3.—8. Juli	14,0—14,1—14,0	450 g	3. 5. 7. Juli je 0,10 g	2,064 g	0,344 g
	11.—16. Juli	14,1—14,2—13,6	500 g	täglich 0,10 g	1,823 g	0,308 g

Wie die Tabelle zeigt, nimmt der Cholesteringehalt der Fäces nach der subcutanen Einspritzung von Toluylendiamin zu. Die Zunahme ist bei den verschiedenen Tieren verschieden. Es wird dies teils von den individuellen Eigenschaften, teils von der Menge des angewandten Toluylendiamins abhängen. Die Zunahme findet nur in der ersten Zeit nach der Beibringung des Blutgiftes statt. Es entspricht dies den früher erwähnten Beobachtungen, nach denen die Polycholie, die unter dem Einfluß des Toluylendiamins eintritt, eine vorübergehende ist. Es folgt ihr eine Gallenretention, die zum Ikterus führt.

Die Versuche an normalen Hunden bestätigen also und ergänzen die an Gallenfistelhunden gemachten Beobachtungen, indem auch sie zeigen, daß unter dem Einfluß des Toluylendiamins Cholesterin in gesteigerter Menge durch die Galle ausgeschieden wird.

Über den Cholesteringehalt der Hundefäces bei gewöhnlicher Ernährung und nach Fütterung von Cholesterin.

Von

Chosaburō Kusumoto.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Physiologischen Instituts zu Breslau).

(Eingegangen am 24. Oktober 1908.)

Bei meinen Versuchen über den Einfluß des Toluylendiamins auf den Cholesteringehalt der Fäces[1]) zeigte es sich, daß das Cholesterin, welches mit der Galle in den Darm gelangt, nur einen kleinen Teil des in den Fäces enthaltenen Cholesterins ausmachte. Während Gallenfistelhunde von 14 bis 15 Kilo in der Galle 0,0442 bis 0,0797 g Cholesterin im Tage ausschieden, enthalten die Fäces normaler Hunde 0,212 bis 0,319 g pro Tag. Stammt dieses Mehr aus der Nahrung? Oder gelangt etwa noch auf einem anderen Wege als dem der Galle, etwa von der Darmoberfläche her Cholesterin in die Fäces? Zur Entscheidung dieser Frage muß man zunächst den Cholesteringehalt der Nahrung mit dem der Fäces vergleichen. Am einfachsten ist es, wenn man zu diesem Zwecke Hunden nur mit Fleisch füttert.

Das Resultat einer Reihe derartiger Versuche zeigt die folgende Tabelle.

Den Gehalt des frischen Fleisches an Cholesterin bestimmte ich zu 0,0765 $^0/_0$. In bezug auf Abgrenzung des Kotes und Bestimmung des Cholesterins verweise ich auf S. 408.

---

[1]) Diese Zeitschr. 14, 407, 1908.

Tabelle I.

Cholesteringehalt der Fäces nach Fütterung mit Fleisch.

Versuch Nr.	Datum 1907	Körpergewicht	Futter im Tage	Cholesterin im Futter	Cholesterin in den Fäces im ganzen	Cholesterin in den Fäces im Tage
1 a	26.III.—1. IV.	12,9—12,7	600 g Pferdefl.	3,213	1,484	0,212
1 e	12.—17. V.	13,6—13,4—13,6	600 g „	2,654	1,316	0,219
2	19.—24. VI.	14,5—14,1	500 g „	2,955	1,913	0,319
3	25.—30. VI.	13,5—13,0	400 g „	1,530	1,042	0,221
4	9.—13. VII.	9,7—9,5	400 g „	1,300	1,226	0,245

In diesen Versuchen war der Cholesteringehalt der Nahrung größer als der der Fäces. Es genügt also der Cholesteringehalt der Nahrung nicht nur, um den Cholesteringehalt der Fäces zu erklären, es verschwindet sogar Cholesterin im Darmkanal.

Ich führe zwei weitere Versuche an, in denen der Hund des auf Tabelle I angeführten Versuches 1 a neben Fleisch noch Speck und einen Versuch, in welchem er Fleisch und Kohlenhydrate erhielt.

Tabelle II.

Cholesteringehalt der Fäces nach Fütterung mit Fleisch und Fett bezw. Kohlenhydraten.

Versuch Nr.	Datum 1907	Körpergewicht	Futter im Tage	Cholesterin im Futter	Cholesterin in den Fäces im ganzen	Cholesterin in den Fäces im Tage
1 b	11.—16. III.	13,2—12,9	250 g Pferdefl. 50 g Speck	1,617	1,639	0,273
1 d	24.—29. IV.	13,5	24. IV. 350 g, 25.—28. IV. 250 g 29. IV. 300 g Pferdefleisch u. täglich 100 g Speck	2,204	1,528	0,254
1 c	11.—16. IV.	13,0—12,9	11. IV. 300 g, 12—15. IV. 250 g 16. IV. 350 g Pferdefleisch u. täglich 100 g Kartoffeln und 25 g Rohrzucker	1,262	1,485	0,245

Der Gehalt des Speckes wurde zu 0,157 $^0/_0$ angenommen.[1]) In Versuch 1b ist die Menge des Cholesterins in der Nahrung ein wenig kleiner als die des Kots. In Versuch 1d wird wieder weniger Cholesterin in den Fäces gefunden als aus der Nahrung berechnet.

Bei Fütterung mit Fleisch und Kohlenhydraten ist die Gesamtmenge des im Fleisch enthaltenen Cholesterins etwas kleiner als die des Kotes. Es ist aber zu berücksichtigen, daß der Gehalt der Kartoffeln an Cholesterin bezw. Phytosterin nicht in Rechnung gestellt wurde, da er mir zurzeit nicht bekannt ist.

Beachtet man nur die im Kot ausgeschiedene Menge Cholesterin, so scheint nach den Versuchen am Hunde I der Cholesteringehalt der Fäcens bei reiner Fleischfütterung geringer als bei Fütterung mit Fleisch und Speck oder Fleisch und Kohlenhydraten zu sein. Es wurden ausgeschieden im Tage

1a	Fütterung	mit	Fleisch		0,212 g	Cholesterin
1c	„	„	„		0,219 g	„
1b	„	„	„	50 g Speck	0,273 g	„
1d	„	„	„	100 g „	0,255 g	„
1c	„	„	„	Kohlenhydrate	0,248 g	„

Sollten diese Unterschiede doch mit einem Einfluß der Nahrung auf die Gallensekretion im Zusammenhange stehen?

Die Tatsache, daß in den Fäces bei Fleischfütterung weniger Cholesterin ausgeschieden als in der Nahrung aufgenommen wurde, gab die Veranlassung zu untersuchen, wie sich die Cholesterinausscheidung in den Fäces verhält, wenn man der Nahrung reines Cholesterin zusetzt.

Der erste der auf der folgenden Tabelle aufgeführten Versuche wurde bei Fütterung mit Fleisch und Kohlenhydraten ausgeführt, und zwar an demselben Hunde 1, dessen Cholesterinausscheidung bei Fleisch- und Fettfütterung auf der vorhergehenden Tabelle angegeben ist. Alle anderen Hunde wurden nur mit Fleisch gefüttert.

Die Zahlen der Tabelle zeigen, daß auch von dem Cholesterin, das zur Nahrung hinzugefügt wird, stets ein Teil beim Durchgange durch den Darmkanal verschwindet.

---

[1]) Siehe K. Farnsteiner, K. Lendrich und P. Buttenberg. Jahresber. f. Tierchemie 36, 696, 1906.

Tabelle III.

Cholesteringehalt der Fäces nach Darreichung von Cholesterin.

Nr.	Datum	Körpergewicht Kilo	Futter	Cholesterin eingeführt			Cholesterin	
				im Futter	in Subst.	im ganzen	ausgesch.	Verlust
1d	3.—8. Mai 1907	13,5	250 g Fleisch, 100 g Kartoffeln, 25 g Rohrzucker	1,147	6	7,147	4,462	37,7%
2a	4.— 8. Dez. 1907	15,5	600 g Fleisch	2,295	—	—	2,174	5,2%
b	10.—14. „ „	15,5—15,2	700 g „	2,677	—	—	2,017	24,7%
c	16.—20. „ „	15,0—14,9	700 g „	2,677	1,5	4,177	2,743	34,4%
d	22.—26. „ „	14,9	700 g „	2,677	2,5	5,177	2,706	47,6%
3a	7.—11. Jan. 1908	14,5	700 g Fleisch	2,677	—	—	1,973	26,3%
b	13.—17. „ „	14,5	700 g „	2,677	1,518	14,195	2,005	52,2%
4a	8.—12. Jan. 1908	8,2	400 g Fleisch	1,530	—	—	1,109	27,5%
b	14.—18. „ „	8,2—8,1	400 g „	1,530	0,841	2,371	1,450	38,7%
c	20.—24. „ „	8,1	400 g „	1,530	1,325	2,855	2,302	19,4%
d	26.—30. „ „	8,1—8,0	400 g „	1,530	2,417	3,945	2,206	44,2%
e	1.— 5. Febr. „	8,0	400 g „	1,530	3,537	5,067	2,839	44,0%
5a	7.—11. Febr. 1908	8,0—8,1	400 g Fleisch	1,530	—	—	0,939	38,6%
b	13.—17. „ „	8,3—8,5	400 g „	1,530	—	—	1,212	14,2%
c	25.—29. „ „	8,5	400 g „	1,530	3,119	4,649	3,155	32,1%
d	2.— 7. März „	8,5	400 g „	1,836	5,111	6,947	4,741	37,8%

Diese Beobachtungen stimmen überein mit ähnlichen Beobachtungen, welche Jankau[1]) bei Kaninchen machte. Jankau nimmt an, daß das Cholesterin, welches im Darme verschwindet, resorbiert würde. Auch im Darm des Hundes werde Cholesterin resorbiert. Die Versuche, auf die sich diese Angabe stützt, werden nicht mitgeteilt.

Gegen den Schluß, daß das Cholesterin im Darme resorbiert werde, läßt sich aber der wichtige Einwand erheben, daß das Cholesterin, welches im Darme verschwindet, daselbst nicht resorbiert, sondern durch die Fäulnis zerstört wird.

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 29, 237, 1891.

Über den Gehalt der Hundefäces an Cholesterin und Koprosterin.

Von

Chosaburō Kusumoto.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Physiologischen Instituts zu Breslau).

(Eingegangen am 24. Oktober 1908.)

In ihrer grundlegenden Arbeit über das Koprosterin untersuchten St. Bondzynski und V. Humnicki[1]) auch die Hundefäces auf Koprosterin. Sein Nachweis gelang ihnen hier nicht. Das Resultat ihrer Untersuchungen war, „daß die Hundefäces das unveränderte Cholesterin der Galle enthalten". „Das Cholesterin der Galle geht im Hundeorganismus unverändert in die Fäces über." Sofern der letzte Satz besagen sollte, daß beim Hunde das Cholesterin der Fäces ausschließlich mit der Galle in den Darm gelangt, haben meine bereits angeführten Versuche gezeigt, daß die Hauptmenge des in den Fäces der Hunde enthaltenen Cholesterins nicht aus der Galle, sondern aus der Nahrung der Tiere herstammt. Es läßt sich aber auch zeigen, daß in den Hundefäces neben Cholesterin ein Körper enthalten ist, der Koprosterin zu sein scheint.

Das Koprosterin unterscheidet sich bekanntlich vom Cholesterin abgesehen von anderen Eigenschaften dadurch, daß es Halogene nicht addiert, und ferner dadurch, daß es nicht wie das Cholesterin die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, sondern nach rechts dreht.

Ich habe nun von dem „Cholesterin", das ich bei meinen früheren Versuchen gewonnen hatte, die Jodzahl bestimmt und aus ihr den Cholesteringehalt berechnet, indem ich mit Lewkowitsch[2]) die Jodzahl des Cholesterins zu 68 annahm.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 396, 1896.

[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **16**, 150, 1892.

Die untersuchten Präparate bestanden aus den ätherlöslichen Bestandteilen der Fäces, die nach dem Verseifen des Ätherextraktes in der früher beschriebenen Weise dargestellt worden waren. Um festzustellen, ob diese Extrakte nur Alkohole vom Molekulargewichte des Cholesterins enthielten, acetylierte ich in einer Anzahl von Versuchen einen Teil des Präparates, berechnete aus der Verseifungszahl die Menge des „Cholesterins" und verglich die so gewonnene Zahl mit der Menge der angewendeten Substanz d. h. der Menge des aus den Fäces gewonnenen Ätherextraktes.

Zur Bestimmung der Acetylverseifungszahl erhitzte ich eine genau gewogene Menge „Cholesterin" der Fäces mit der gleichen Gewichtsmenge doppelt geschmolzenen essigsauren Natriums und der zwei- bis fünffachen Menge Essigsäureanhydrid in einem mit Trichter bedeckten Kölbchen eine Stunde auf dem Wasserbade zum schwachen Sieden. Das Gemisch wurde dann in Wasser gegossen. Die acetylierten Alkohole wurden in Äther gelöst und im Scheidetrichter wiederholt mit Wasser geschüttelt. Dann wurde die ätherische Lösung in einem gewogenen Kölbchen verdunstet und der Rückstand im Leuchtgasstrome bis zur Gewichtskonstanz auf kochendem Wasserbade getrocknet. Der Rückstand wurde in Ätheralkohol gelöst, etwas Phenolphthalein und aus einer Bürette vorsichtigt halbnormal alkoholische Kalilauge bis zur neutralen Reaktion hinzugefügt. Nun wurde mit einer genau gemessenen Menge Halbnormalkalilauge im Überschuß versetzt, eine Stunde lang auf siedendem Wasserbade erhitzt, nach dem Erkalten mit etwas Wasser verdünnt und mit Halbnormalsalzsäure zurücktitriert. Die bei der Verseifung gebundene Menge entsprach in Äquivalenten der Menge der im Ätherextrakt der Hundefäces enthaltenen Alkohole.

Die aus der Acetylzahl berechneten Mengen „Cholesterin" stimmen mit dem Gewicht des von Fett, Fettsäuren u. a. befreiten Ätherextraktes der Fäces hinreichend gut überein, um die Annahme zu rechtfertigen, daß in den Fäces des Hundes außer Cholesterin und Koprosterin keine anderen neutralen, in Äther löslichen Substanzen mit Hydroxylgruppen enthalten sind.

Die Jodzahlen zeigen weiter, daß neben Cholesterin sich wechselnde Mengen von Koprosterin auch in den Fäces der Hunde finden. Das Mengenverhältnis scheint durch die Art der Ernährung beeinflußt zu werden. Zum Mindesten ist es bemerkenswert, daß die geringste Menge Cholesterin sich nach Fütterung mit Fleisch und Fett fand. Von dem gefütterten und im Darme nicht verschwundenen Cholesterin können beim

Hunde, wenn er mit Fleisch und Fett gefüttert wird, mehr als 90 % unverändert in die Fäces übergehen.

Tabelle.

Cholesterin- und Koprosteringehalt der Hundefäces.

Versuch Nr.		Fütterung	Cholesterin plus Koprosterin gewogener Extrakt	Cholesterin plus Koprosterin aus Acetylzahl berechnet	Cholesterin in Prozenten aus Jodzahl berechnet
Tab. I	1a	Fleisch	1,484	1,344	63
	2a		1,346	1,319	30,6
	3		1,913	1,933	49,5
	4		1,042	1,466	68,6
	5		1,226	1,369	33,3
Tab. III	2a		2,175	2,257	64,5
	2b		2,017	2,046	83,1
	3a				78,1
	4a				72,2
	5a				75,9
	5b				62,3
Tab. II	1b	Fleisch und Fett	1.639	1,713	22,8
	2b		1,528	1,551	22,3
	1c	Fleisch und Kohlehydrate	1,485	1,521	59,0
Tab. III	1d	Fleisch und Cholesterin	4,462	4,776	77,3
	2c		2,742	2,808	82,8
	2d		2,706	2,730	83,0
	3b				82,2
	4b				91,5
	4c				90,7
	4d				87,8
	4e				86,5
	5c				68,7
	5d				83,3

Auch das optische Verhalten meiner Cholesterinpräparate habe ich untersucht. Sie gaben, wie zu erwarten, keine für Cholesterin stimmenden Werte. Einige der Präparate schienen mir nicht rechts, sondern links zu drehen. Da die Versuche nur mit geringen Substanzmengen angestellt wurden und deshalb unsicher sind, will ich die Zahlen nicht anführen. Die Versuche sollen fortgesetzt werden.

Zur Kenntnis der tierischen Fette und des Petrolätherextraktes der Leber.

Von

Yutaka Nukada.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Physiologischen Instituts zu Breslau.)

(Eingegangen am 24. Oktober 1908.)

Die folgenden Untersuchungen wurden unter Leitung von Prof. Röhmann ausgeführt, um eine Vorstellung zu gewinnen von der Menge Cholesterin, die im Fette des Fettgewebes und im Petrolätherextrakt der Leber frei und gebunden enthalten ist. Zu diesem Zwecke wurden bestimmt erstens die Acetylzahl der Fette bzw. des Petrolätherextraktes der Leber, zweitens die Acetylzahl der Fettsäuregemische, die nach der Verseifung aus ihnen gewonnen wurden.

Zur Bestimmung der „wahren Acetylzahl" der Fette mußte zuvor der Gehalt an niederen Fettsäuren ermittelt werden.

1. Der Gehalt einiger tierischer Fette an niederen Fettsäuren.

Zur Bestimmung der niederen Fettsäurens verwendete ich sowohl das „Filtrations-" wie das „Destillationsverfahren"[1]).

1 bis 2 g des Fettes wurden mit 25 ccm einer titrierten, halbnormalen, alkoholischen Kalilauge verseift. Durch Zurücktitrieren mit etwa halbnormaler Salzsäure wurde die Menge der vom Fett bei der Verseifung gebundenen Kalilauge — Verseifungszahl — bestimmt. Dann wurde der Alkohol im Wasserbade vollständig abgedampft und die Seife in etwa 40 ccm Wasser gelöst. Zu dieser Seifenlösung wurde eine

---

[1]) Vgl. J. Lewkowitsch, Chemische Technologie und Analyse der Öle, Fette und Wachse 1, 372, Berlin 1895.

weitere Menge von Salzsäure gssetzt, welche genau der bei der Verseifung gebundenen Menge Kalihydrat entsprach. Um nun die hierdurch in Freiheit gesetzten Fettsäuren, so weit sie in Wasser unlöslich sind, zur Abscheidung zu bringen, wurde der Kolben mit einem Korken verschlossen, durch dessen Bohrung ein U-förmiges mit Wasser gefülltes Glasrohr ging, später aber nur mit einem übergestülpten, entsprechend großen Becherglase bedeckt und auf dem Wasserbade vorsichtig erwärmt, bis sich die unlöslichen Fettsäuren an der Oberfläche angesammelt hatten. Man ließ erkalten, filtrierte durch ein nasses Filter und wusch mit Wasser, bis dieses auf blaues Lackmuspapier nicht mehr sauer reagierte, wozu etwa 100 ccm erforderlich waren. Filtrat und Waschwasser wurden mit Zehntelnormallauge titriert. Die Zahl ergab die Menge der in Wasser löslichen Fettsäuren („Filtrationsverfahren").

Um zu sehen, wieviel von diesen flüchtig waren, wurde das Filtrat in einen Erlenmeyerkolben von etwa 500 ccm Inhalt gefüllt, dann wurden 20 ccm 10%ige Schwefelsäure und einige Stückchen Bimsstein zugefügt. Der so beschickte Kolben wurde mit einem doppelt durchbohrten Gummistopfen verschlossen, durch dessen eine Bohrung der Fuß eines Tropftrichters, durch dessen andere ein entsprechend gebogenes Rohr ging, das im aufsteigenden Schenkel eine etwa 5 cm große, kugelförmige Erweiterung hatte und zur Verbindung mit dem absteigenden Liebigschen Kühler diente. Der Kolben wurde auf dem Drahtnetz erhitzt. Von dem Destillat wurden zunächst in einem kubizierten Kölbchen 110 ccm aufgefangen, von denen 100 ccm durch ein trocknes Filter in ein zweites kubiziertes Kölbchen filtriert und mit Zehntellauge titriert wurden. Diese Zahl mit 1,1 multipliziert entspricht etwa der Reichertschen Zahl. Es wurden nun weither durch den Tropfhahn 50 ccm destilliertes Wasser in den Kolben gebracht, 50 ccm abdestilliert, wieder 50 ccm eingefüllt usw., bis das Destillat auf Lackmus nicht mehr sauer reagierte. Die Destillate wurden vereinigt, gemessen, filtriert und titriert. Die so gewonnene Zahl, vermehrt um den Wert des ersten Destillats, ergab die Menge der flüchtigen Fettsäuren („Destillationsverfahren").

Tabelle I.

Gehalt der Fette an niederen Fettsäuren.

Fett	Verseifungszahl (mg KOH von 1 g Fett bei der Verseifung gebunden)	Niedere Fettsäuren (mg KOH für 1 g Fett) nach Filtrations- verfahren	Niedere Fettsäuren (mg KOH für 1 g Fett) nach Destillations-verfahren	Reicherts Zahl
1. Hammelfett	—	1,47	—	0,55
2. Menschenfett				
a) aus Unterhautgewebe .	196,4	1,47	1,39	0,50
b) aus Mesenterium . . .	197,3	1,54	1,33	0,55
3. Knochenmark vom Rind .	197,8	1,55	1,40	0,60

Tabelle I (Fortsetzung).

Fett	Verseifungszahl (mg KOH von 1 g Fett bei der Verseifung gebunden)	Niedere Fettsäuren (mg KOH für 1 g Fett) nach Filtrations-	Destillations-verfahren	Reicherts Zahl
4. Gänsefett, frisch	196,4	0,93	0,81	0,47
a) aus Unterhautfettgew. .	196,9	0,95	0,84	0,50
b) aus Haut und Unterhaut				
5. Gänsefett				
a) 2 Monate alt	196,0	1,45	1,20	0,65
b) Jahre alt	200,0	3,50	3,01	1,45
c) „ „	210,8	3,89	3,20	1,60
d) „ „	214,2	6,86	6,16	2,80
6. Fett aus Frauenmilch, alt .	265,7	30,25	26,94	8,15
7. Ricinusöl, alt	183,8	2,23	1,83	0,70

Anmerkung. Die Zahlen sind das Mittel aus je zwei Bestimmungen. Fett 1 bis 5a wurden von mir bei nicht zu hoher Temperatur ausgeschmolzen und filtriert. 5c stammt von Gänsen, die mit entfettetem Gerstenschrot, 5d von solchen, die mit Palmin gefüttert worden waren.

Die nach dem Filtrations- und Destillationsverfahren gewonnenen Zahlen zeigen meist nur geringe Unterschiede. Die in Wasser löslichen Fettsäuren der Fette sind also in ihrer bei weitem größeren Menge (wahrscheinlich sogar vollständig) mit den Wasserdämpfen flüchtig. Die Gesamtmenge der flüchtigen Fettsäuren ist doppelt bis dreifach so groß wie die durch die Reichertsche Zahl angegebene. Sie beträgt etwa 0,4 bis 0,7 % von der Gesamtmenge der in einem Fett enthaltenen Fettsäuren. Die Untersuchung des Gänsefettes zeigt, daß die Menge der flüchtigen Fettsäuren mit dem Alter der Fette zunimmt.

2. Die wahre Acetylzahl der Fette.

Die Acetylzahl ist bekanntlich ein Maß für den Gehalt eines Fettes an freien Hydroxylgruppen. Sie gibt die Milligramme Kalihydrat an, welche von der in 1 g des acetylierten Fettes enthaltenen Menge Essigsäure gebunden werden, wenn man das acetylierte Fett mit alkoholischer Kalilauge kocht.

Zur Bestimmung der „wahren Acetylzahl“ wurde das Fett acetyliert (siehe S. 417). Das acetylierte Fett wurde dann weiter behandelt, wie oben bei der Bestimmung der niederen Fettsäure angegeben wurde. Es wurden im ace-

tylierten Fette bestimmt die Verseifungszahl, die in Wasser löslichen und die mit Wasserdämpfen flüchtigen Fettsäuren. Von den nach den beiden letzten Methoden gewonnenen Zahlen wurden die entsprechenden Zahlen der Tabelle I abgezogen und so die „wahren" Acetylzahlen nach Lewkowitsch erhalten.

Tabelle II.
Acetylzahl der Fette.

Fett	Verseifungszahl des acetylierten Fettes	Acetylzahl nach der Filtrations-methode	Acetylzahl nach der Destillations-methode	Wahre Acetylzahl nach der Filtrations-methode	Wahre Acetylzahl nach der Destillations-methode
Schweinefett	194	1,29	1,12	—	—
Hammelfett	197,9	2,04	1,58	0,57	—
Menschenfett					
a) aus Unterhautfettgew.	196,7	6,91	1,57	0,52	0,18
b) aus Mesenterium . .	197,9	2,94	2,53	1,40	1,20
Knochenmark vom Rind . .	197,1	1,96	1,92	0,41	0,52
Gänsefett, frisch					
a) aus Unterhautfettgew.	197,9	2,18	2,06	1,25	1,25
b) aus Gesamthaut . . .	199,6	2,20	2,10	1,25	1,26
c) aus Mesenterium . .	191,1	1,57	1,62	—	—
Gänsefett, alt					
a) aus Mesent., 2 Mon. alt	198,9	3,56	2,57	2,11	1,37
b) Jahre alt	216,6	28,10	23,46	24,60	20,45
c) „ „	244,6	37,18	33,27	30,32	27,11
d) „ „	230,3	28,28	22,22	24,37	19,02
Fett aus Frauenmilch, alt .	322,7	83,65	74,47	53,40	47,53
Ricinusöl	307,2	131,44	127,29	129,21	125,06

Nach den auf dieser Tabelle aufgeführten Zahlen enthalten die frischen tierischen Fette des Unterhautfettgewebes und des Mesenteriums nur in geringer Menge Körper mit Hydroxylgruppen.

Beim Lagern der Fette nimmt die Menge der Hydroxylgruppen sehr bedeutend zu. Es zeigt sich dies in der Erhöhung der Verseifungszahl des acetylierten Fettes sowie bei der Bestimmung der nach der Verseifung abgespaltenen Menge Essigsäure. Die nach der Filtrationsmethode gewonnenen Werte waren auch hier meist größer als die nach der Destillationsmethode erhaltenen.

Die Zunahme der Acetylzahlen mit dem Alter der Fette beruht höchstwahrscheinlich auf einer Oxydation der Ölsäure

zu Oxysäuren,[1]) die auch mit der Bildung geringer Mengen flüchtiger Fettsäuren verbunden ist.[2])

Eine fermentative Spaltung, bei der Glycerin frei werden könnte, ist bei den von mir untersuchten Fetten ausgeschlossen, da etwaige Enzyme durch das Erhitzen beim Ausschmelzen zerstört worden waren.

3. Die Acetylzahl der aus tierischen Fetten durch Verseifung erhaltenen Fettsäuregemische.

Dieselben Fette, deren Acetylzahlen bestimmt worden waren, wurden mit alkoholischer Kalilauge verseift, und zwar wurden auf 2 bis 3 g Fett meistens 2 g festes Kalihydrat und 50 ccm 70%iger Alkohol verwendet. Die Seife wurde mit 10%iger Schwefelsäure zerlegt. Die Fettsäuren wurden auf dem Filter mit heißem Wasser säurefrei gewaschen, im Leuchtgasstrome getrocknet und in der oben beschriebenen Weise wie die Fette acetyliert. Dann wurde wie oben die Acetylzahl nach dem Filtrations- und Destillationsverfahren bestimmt.

Tabelle III.
Acetylzahlen der Fettsäuren.

Fettsäuren	Verseifungszahl der acetylierten Fettsäuren	Acetylzahlen nach der Filtrations- methode	Acetylzahlen nach der Destillations- methode
Schweinefett	197,6	3,42	2,81
Hammelfett	198,2	2,99	2,44
Menschenfett			
a) aus Unterhautfett . .	212,5	6,68	5,99
b) aus Mesenterium . . .	208,7	4,42	3,88
Knochenmark vom Rind . . .	214,8	3,84	3,57
Gänsefett, frisch			
a) aus Unterhautfett . .	211,6	10,07	9,31
b) aus Haut und Unterhaut	209,5	7,51	6,85
c) aus Mesenterialfett . .	205,2	2,24	1,89
Gänsefett, alt			
a) aus Mesenterium, 2 Mon.	203,9	3,12	1,62
b) Jahre alt	214,3	24,06	22,07
c) „ „	—	31,86	28,97
d) „ „	214,3	19,52	17,77
Fett aus Frauenmilch, alt . .	280,4	52,23	45,40
Ricinusöl	309,8	142,89	129,31

[1]) Ritters, Untersuchungen über das Ranzigwerden der Fette. Inaug.-Diss., Berlin 1890.

[2]) Gröger, Zeitschr. f. angew. Chem. 1889, 62.

Die erste Spalte enthält die Zahlen für die Menge Kalihydrat, die von den acetylierten Fettsäuren beim Kochen mit alkoholischer Kalilauge gebunden wird. Sie ist bedingt durch die Acidität der Fettsäuren, die in dem acetylierten Produkt teils frei als solche, teils in Form von Anhydriden enthalten sind, vermehrt um die Menge Essigsäure, welche bei der Verseifung aus den etwa vorhandenen acetylierten Stoffen abgespalten wird.

Die Zahlen der Spalte 2 und 3 sind das Maß für die Menge der im Fettsäuregemisch enthaltenen Hydroxylgruppen. Vergleichen wir nun die nach der Filtrationsmethode erhaltenen „wahren Acetylzahlen" der Fette mit den eben so erhaltenen Acetylzahlen der Fettsäuren, so finden wir beim Hammelfett Knochenmark und dem frischen Gänsefett eine verhältnismäßig nicht unbeträchtliche Zunahme der hydroxylhaltigen Verbindungen. Sie weist darauf hin, daß bei der Verseifung Oxysäuren oder Cholesterin bzw. andere Alkohole frei werden.

Nehmen wir an, die „wahre Acetylzahl" der Fette sowie die Acetylzahl der Fettsäuren seien bedingt durch Cholesterin und berechnen wir die Mengen von Cholesterin, die ihnen entsprechen, indem wir die Acetylzahlen mit 384/56 multiplizieren, so erhalten wir für das „freie" Cholesterin und für die Gesamtmenge, die sich im Fettsäuregemisch fände, folgende Zahlen.

Tabelle IV.

Cholesteringehalt der Fette, berechnet aus der Acetylzahl der Fette und Fettsäuren.

Fett	Cholesterin	
	frei	Gesamtmenge
Schweinefett	—	2,35 %
Hammelfett	0,39 %	2,06 %
Menschenfett		
a) aus Unterhautfett	0,36 %	4,58 %
b) aus Mesenterium	0,96 %	3,04 %
Knochenmark vom Rind	0,28 %	2,76 %
Gänsefett, frisch		
a) aus Unterhautfett	0,86 %	6,90 %
b) aus Haut und Unterhaut	0,86 %	5,15 %

Es müßte nach diesen Versuchen eine sehr beträchtliche Menge von Cholesterin im Fett enthalten sein. Die Mengen, die wir aus den Acetylzahlen berechnen, sind aber etwa zehnmal so groß als die, welche man direkt gefunden hat. So beträgt nach H. Jaeckle[1]) die Gesamtmenge des „Unverseifbaren" im Menschenfett 0,3202°/₀, wovon 0,2442°/₀ reines Cholesterin sind. Und nach K. Farnsteiner, K. Lendrich und P. Buttenberg[2]) beträgt die Menge des Unverseifbaren im Unterhautfett des Schweines 0,118 bis 0,147°/₀, im Darmfett 0,217°/₀.

Die Zunahme der Hydroxylgruppen bei der Verseifung ist also zu einem großen Teil auf die Anwesenheit von Oxysäuren zu beziehen.

4. Die Acetylzahl des Leberextrakts.

Schon von F. Röhmann und W. Lummert[3]) wurde nachgewiesen, daß die Acetylzahl des Ligroinextraktes der Leber von Hunden bei weitem höher ist als die des Unterhautfettes. Lummert bestimmte sie nach der damals noch neuen Methode von Benedict, von der erst später Lewkowitsch zeigte, daß sie nicht einwandfrei ist. Es schien deshalb notwendig, diese Versuche nach dem von Lewkowitsch empfohlenen Verfahren zu wiederholen und gleichzeitig die Acetylzahl nicht nur an den Fettsäuren, sondern auch beim nicht verseiften Ätherextrakte zu bestimmen, um festzustellen, wieviel von den hydroxylhaltigen Stoffen in der Leber frei und wieviel gebunden war. Von hydroxylhaltigen Körpern ist auch hier bisher nur das Cholesterin bekannt.

Zur Herstellung des Extraktes wurden die Lebern in der Fleischmaschine zerkleinert und wiederholt mit 94°/₀igem Alkohol ausgekocht. Die alkoholische Lösung wurde im Vakuum auf ein möglichst kleines Volumen eingeengt und durch Schütteln mit Petroläther von allen ätherlöslichen Substanzen befreit. Die mit Alkohol extrahierten Massen wurden pulverisiert und in großen Soxhletapparaten mit Äther vollkommen erschöpft. Der Äther

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, **53**, 1902.

[2]) Jahresber. f. Tierchemie **36**, **696**, 1906.

[3]) E. Pflügers Arch. f. d. gesamte Physiol. **71**, 176, 1898.

wurde abdestilliert und der Rückstand mit Petroläther aufgenommen. Dieser Petrolätherextrakt wurde mit dem beim Ausschütteln des Alkoholextrakts gewonnenen Petrolätherextrakt vereinigt, entsprechend eingeengt und mit Wasser geschüttelt, bis sich in diesem kein Zucker mehr nachweisen ließ. Dann wurde der Petroläther im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft und schließlich im Vakuumexsicator vollständig getrocknet.

Die Ausbeuten an Extrakt, bezogen auf 100 Teile feuchte Substanz, und die zugehörigen Verseifungszahlen zeigt folgende Tabelle:

	Extrakt	Verseifungszahl
Rindsleber I	5,50 %	195,5
„ II	6,24 %	195,9
„ III	9,33 %	196,0
Pferdeleber I	3,20 %	194,3
„ III	3,23 %	196,6
„ IV	2,96 %	193,8
Hammelleber	5,90 %	192,2
Schweineleber	3,36 %	—
Menschenleber	2,36 %	—

Die Verseifungszahlen lassen etwas Besonderes nicht erkennen. Sie entsprechen denen des Unterhautfettes.

Bei der Bestimmung der Acetylzahl machte es zunächst sehr erhebliche Schwierigkeiten, den acetylierten Extrakt von Säure zu befreien. Gießt man ihn in Wasser, so tritt eine Emulsionsbildung ein, die es unmöglich macht, das acetylierte Fett vom Wasser zu trennen. Auch Ausschütteln mit Äther wird wegen Emulsionsbildung unmöglich. Erst als im Kohlensäurestrom unter Zusatz von etwas Kochsalz gekocht wurde, schied sich das Öl gut ab. Die Kochsalzlösung wurde mit einem Heber abgezogen und das Auskochen 4 bis 6 mal unter Zusatz von Kochsalz wiederholt. Dann wurde in Äther gelöst und in der oben beschriebenen Weise weiter behandelt. Bei dem Versuche, die Acetylzahl nach dem Filtrationsverfahren zu bestimmen, erhielt ich keine klaren Filtrate. Ich bestimmte deshalb nur nach dem Destillationsverfahren.

Tabelle V.

Acetylzahlen des Leberextrakts.

		Verseifungszahl	Acetylzahl	Cholesterin aus Acetylzahl berechnet im Extrakt	in frischer Leber
Rindsleber I	Extrakt	218,3	23,8	16,6	0,87
	Fettsäuren	198,5	19,0	13,0	0,69
„ II	Extrakt	232,0	34,3	23,5	1,42
	Fettsäuren	190,0	17,3	11,8	0,71
Hammelleber	Extrakt	223,0	34,3	23,5	1,15
	Fettsäuren	194,9	25,3	17,6	0,85
Pferdeleber I	Extrakt	218,0	30,5	20,9	0,64
	Fettsäuren	—	29,9	20,4	0,63
„ II	Extrakt	214,2	30,7	21,1	
	Fettsäuren	207,0	30,6	21,1	
„ III	Extrakt	228,9	39,7	27,2	1,06
	Fettsäuren	202,5	38,1	26,5	0,81
„ IV	Extrakt	223,5	39,2	26,8	0,76
	Fettsäuren	198,2	38,8	26,6	0,75

Die Zahlen dieser Tabelle zeigen in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von F. Röhmann und W. Lummert bei Hunden, daß die Acetylzahlen des aus dem Leberextrakt gewonnenen Fettsäuregemisches erheblich größer sind als die des Fettes aus dem Fettgewebe.

Daneben sieht man, daß, im Unterschied von meinen Beobachtungen am Fettgewebe, die Acetylzahlen des Fettsäuregemisches nicht größer sind als die des unverseiften Ätherextrakts. Es können also in der Leber keine merklichen Mengen von Cholesterinestern enthalten sein. Das Cholesterin findet sich in der Leber nicht gebunden, sondern frei.

In Rinds- und Hammelleber war die Acetylzahl des Extraktes größer als die der Fettsäuren. Ein Grund hierfür konnte sein, daß beim Schütteln des ersten Petrolätherextraktes mit Wasser die Kohlenhydrate nicht genügend entfernt worden waren. Es wurde deshalb der Petrolätherextrakt der Rindsleber noch einmal in Petroläther gelöst und tüchtig mit Wasser geschüttelt. Die Acetylzahl sank hierdurch auf 25,8. Sie ist zwar noch größer als die Acetylzahl der Fettsäuren; die Ab-

nahme zeigt aber, daß die Höhe der Acetylzahl bedingt war durch wasserlösliche Verbindungen.

Als derselbe Versuch mit dem Extrakt von Pferdeleber III und IV ausgeführt wurde, blieb die Acetylzahl unverändert. Es wurde gefunden für III eine Acetylzahl von 38,8, für IV 40,1. Man kann also nicht etwa den Einwand erheben, daß bei der Verseifung aus Cholesterinestern Hydroxylgruppen frei wurden, daß diese Zunahme aber verdeckt wurde durch eine Abnahme von Hydroxylgruppen infolge Entfernung bzw. Zerstörung anderer hydroxylhaltiger Stoffe, insbesondere von Kohlenhydraten.

Ich habe nun weiter in den folgenden Leberextrakten die Menge des Cholesterins unmittelbar bestimmt, um die so gefundenen Zahlen mit den aus den Acetylzahlen berechneten zu vergleichen.

Tabelle VI.

Cholesteringehalt der Leber.

Leber	Menge des Extraktes	Cholesterin gewogen	Cholesterin im Extrakt %	Cholesterin in frischer Leber %
Rindsleber I	3,037	0,1345	4,42	0,24
„ III	4,863	0,2558	5,26	0,24
Hammelleber	4,042	0,1670	4,13	0,21
Pferdeleber I	3,330	0,2235	6,71	0,21
„ III	3,737	0,2202	5,89	0,19

Das hierbei gewonnene Cholesterin ließ sich leicht völlig reinigen. Die Menge des unmittelbar bestimmten Cholesterins war, wie man sieht, 3,1 bis 5,7 mal kleiner als die aus der Acetylzahl berechnete. Es müssen also auch im Ätherextrakt der Leber außer Cholesterin noch andere, in Wasser unlösliche Stoffe vorhanden sein, welche sich acetylieren lassen und keine Alkohole sind. Das können aber auch hier nur kohlenstoffreichere Oxysäuren sein.

Das Ergebnis meiner Versuche ist:

1. Die Fette des Fettgewebes enthalten eine Menge von niederen, wasserlöslichen und mit Wasserdämpfen flüchtigen Fettsäuren, die etwa 0,4 bis 0,7 % der Gesamtmenge der im

Fett enthaltenen Fettsäuren beträgt. Ihre Menge nimmt mit dem Alter der Fette zu.

2. Die frischen Fette des Fettgewebes enthalten nur in sehr geringer Menge Stoffe mit freien Hydroxylgruppen. Die Menge der Hydroxylgruppen nimmt mit dem Alter der Fette durch Oxydation des Ölsäureradikals (Duclaux-Ritsert) zu.

3. Bei der Verseifung der Fette werden Stoffe mit Hydroxylgruppen frei (neben Cholesterin anscheinend auch Oxysäuren in nicht zu vernachlässigender Menge).

4. Die Extrakte der Leber enthalten nur freies Cholesterin, keine Cholesterinester. Neben dem Cholesterin finden sich im Leberextrakte anscheinend auch Oxysäuren, und zwar in größerer Menge als im Fette des Fettgewebes.

Über den Energieverbrauch bei verschiedenen Arten menschlicher Arbeit auf Grund neuer Versuche über die Dreharbeit.

Von

Felix Reach.

(Aus dem physiologischen Institut der k. k. Hochschule f. Bodenkultur in Wien.)

(Eingegangen am 19. Oktober 1908.)

Mit 4 Figuren im Text.

Von den verschiedenen Arten menschlicher Arbeitsleistung ist vom Standpunkte des Energiehaushaltes insbesondere das Gehen vielfach studiert worden. Zuntz und seine Schüler u. a. haben zahlreiche Versuche über das Gehen auf horizontaler und geneigter Bahn unter den verschiedensten klimatischen und sonstigen Bedingungen angestellt. Auch zusammenfassend ist dieses Gebiet dargestellt worden, so von Zuntz und Schumburg und von Zuntz, Löwy, Müller und Caspari. Andere Arten der Arbeitsleistung, z. B. solche mit den oberen Extremitäten sind relativ wenig bearbeitet worden, obzwar sie zum Teil insofern besonderes Interesse verdienen, als sie im gewerblichen Leben weitgehende Anwendung finden. Die Kenntnis der näheren Verhältnisse bei solcher Arbeit ist nicht nur für den Physiologen, sondern auch für den Ingenieur von Bedeutung. Gewiß mit Recht bemerkte Rziha (1) in einem für Ingenieure abgefaßten Artikel im Jahre 1894, der Mensch wäre der Motor, den man am meisten verwende und am wenigsten kenne. Seither haben sich unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete immerhin um einiges erweitert und vertieft. Man kann sich aber in für Ingenieure bestimmten Schriften davon überzeugen, daß dort zwar der „belebte Motor“ besprochen wird,

daß aber von den Ergebnissen der Physiologie, als der Wissenschaft, die die Funktionen dieses Motors untersucht, nicht viel und nicht immer in verständnisvoller Weise Notiz genommen wird. Die Physiologie hat mit den technischen Wissenschaften Berührungspunkte, die mehr berücksichtigt werden sollten, als es geschieht. Die Physiologie hat aber dieses Grenzgebiet mit den technischen Wissenschaften auch bisher noch wenig angebaut. Aus physiologischen Untersuchungen kann der Maschinenkonstrukteur nur sehr wenig darüber entnehmen, wie eine für Antrieb durch einen belebten Motor bestimmte Maschine für diesen am zweckmäßigsten einzurichten sei. Umfang und Geschwindigkeit der Bewegung, Beteiligung verschiedener Muskelgruppen, Ausgangsstellung usw. sind für die Leistung von Arbeit für Mensch oder Tier nicht gleichgültig, in ihrer Wirkung auf die Ermüdbarkeit und die Leistungsfähigkeit des belebten Motors aber noch sehr wenig untersucht.

Ein Fall aus der Praxis der Prüfung landwirtschaftlicher Maschinen gab vor kurzem Veranlassung, diesen Fragen näher zu treten. Auf Anregung von Prof. Durig habe ich es übernommen, eine neuartig konstruierte Maschine für Handbetrieb vom physiologischen Standpunkte aus zu prüfen. Diese Untersuchungen sind in den „Landwirtschaftlichen Jahrbüchern“ ausführlich beschrieben; es ergaben jedoch die Resultate, namentlich beim Vergleich mit andern, in der Literatur niedergelegten Ergebnissen, einige interessante Ausblicke über die Beziehungen zwischen der mechanischen Arbeitsleistung und dem damit verbundenen biologischen Energieumsatz.

Es handelte sich dabei um den Vergleich zweier verschiedener manueller Antriebsarten bei einer Milchzentrifuge. Bei der praktischen Verwendung dieser Zentrifugen hatte es sich herausgestellt, daß bei Gebrauch der größten Typen die Arbeiter sehr leicht ermüdeten. Die Fabrik, die diese Zentrifugen herstellt, glaubte dem Übelstand dadurch abhelfen zu können, daß sie die Art, in der die menschliche Kraft angreift, änderte. Die Länge des Hebelarms, die Form und Länge der Bewegungsbahn des Armes wurde verändert. Zu diesem Zwecke wurde der gewöhnliche Kurbelmechanismus durch einen komplizierten ersetzt, in der Erwartung, daß dieselbe Arbeit dem Menschen dann leichter und minder ermüdend sein werde. Es sind also jene Fragen, die wie oben erwähnt, noch kaum Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchung gewesen sind, als praktisch lösbar angesehen worden. Hinterher wurde dann der betreffende Apparat einer eingehenden Prüfung unterzogen, und zwar nicht

nur vom physiologischen Standpunkte, sondern auch von dem der Maschinentechnik und des Molkereiwesens, welch letztere Prüfung die Professoren der Wiener Hochschule für Bodenkultur Rezek und Winkler ausführten.

Um beide Antriebsarten, nämlich die einfache Kurbel und die neue, komplizierter konstruierte, vergleichen zu können, wurde auf Veranlassung von Prof. Rezek eine Zentrifuge so gebaut, daß beide Antriebsarten bequem zu vertauschen waren. Die Figuren 1 und 2 zeigen den gewöhnlichen, die Figuren 3 und 4 den neuartigen Antrieb in der Verkleinerung 1:10. Dieser letztere besteht aus einem kurzen (*a*) und einem langen (*b*)

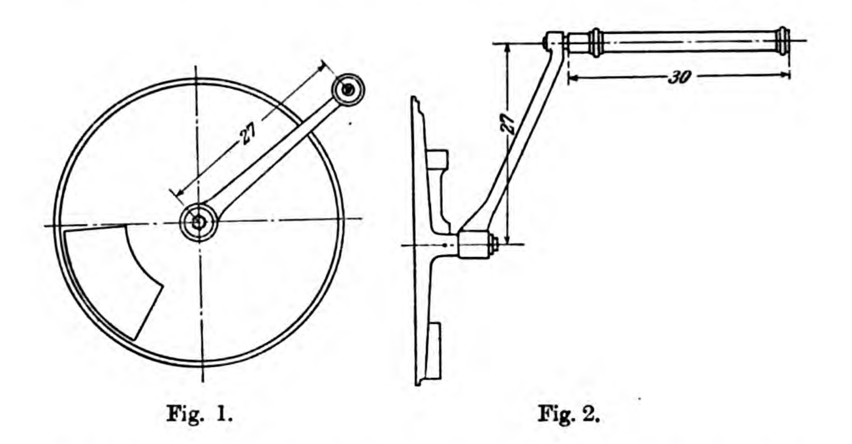


Fig. 1. Fig. 2.

Hebel, die bei *m* durch ein Gelenk verbunden sind. Hebel *a* hat bei *d* ein festes Lager. Hebel *b* greift bei *n* an demselben Schwungrad an wie die einfache Kurbel und trägt außerdem den Handgriff. Die Bewegung, die dieser Mechanismus ermöglicht, ist eine ziemlich komplizierte, doch hat die Bahn des Handgriffes einige Ähnlichkeit mit einer Ellipse, weshalb wir diese Kurbel in Kürze als „Ellipsenkurbel" im Gegensatz zur einfachen „Kreiskurbel" bezeichnen wollen. Bei der Ellipsenkurbel läßt sich auch der Handgriff verschieben und dadurch die Länge des Hebelarmes verändern.

Für den arbeitenden Menschen macht sich der Unterschied zwischen beiden Angriffsarten in mehreren Punkten bemerkbar. Die bedeutend geringere Exkursion des Handgriffs in vertikaler Richtung bei der Ellipsenkurbel bringt eine größere Variabilität für die Stellung des Menschen zur Maschine mit sich, wobei der Mensch jedoch stets die Arme ziemlich stark nach unten gerichtet haben kann, was eine bequemere Haltung bedingt, als sie bei der Kreiskurbel in den höchsten Stellungen des Handgriffes eingenommen wird; andererseits braucht sich der Arbeiter bei der Ellipsenkurbel auch weniger zu bücken. Das Kraftmoment ändert sich bei der Ellipsenkurbel im Laufe einer Umdrehung wesentlich, ebenso

die Geschwindigkeit, die eingehalten werden muß, wenn die Kurbelgeschwindigkeit der einmal erreichten Geschwindigkeit des Zentrifugalkörpers entsprechen soll. Die Form der Bewegungskurve, die ihre lange Achse horizontal, die kurze vertikal hat, bewirkt, daß die Bewegungen der Hand in der Richtung von vorne nach hinten umfangreicher sind als in der Richtung von unten nach oben. Wie diese verschiedenen, für die Arbeit teils fördernden, teils hemmenden Umstände in ihrer Gesamtheit auf den Energieverbrauch wirken, ist offenbar nicht von vorn-

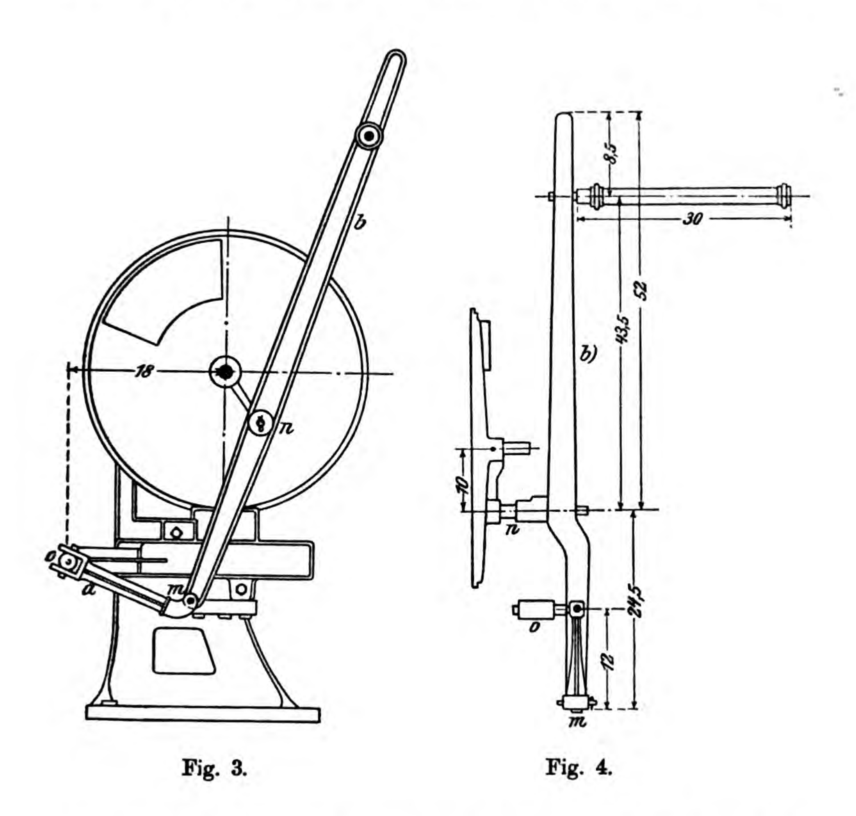


Fig. 3. Fig. 4.

herein zu entscheiden, um so weniger, als wir über die Wirkung jedes einzelnen dieser Umstände keine genaue Kenntnis haben.

Der Energieverbrauch des Apparates bei Motorenantrieb wurde unter gütiger Mithilfe des Professors für Maschinenkunde an der Hochschule für Bodenkultur in Wien, Ingenieur J. Rezek bei Betrieb mittels eines Elektromotors gemessen. Es zeigte sich bei dieser Messung, daß der Energiebedarf pro Umdrehung mit der Geschwindigkeit wuchs, worauf bei den weiteren Berechnungen der Versuche Rücksicht genommen werden mußte.

Mit beiden Antriebsarten wurden Arbeitsversuche bei verschiedener Geschwindigkeit unternommen. Bei den Versuchen mit der Ellipsenkurbel wurde auch die Stellung des Arbeiters und die Hebellänge variiert. Ein Teil der Versuche hat den Energieumsatz bei möglichst widerstandsloser Kurbeldrehung zum Gegenstand. Diese letzteren Versuche wurden teilweise mit demselben Apparate nach Entfernung des Zentrifugalkörpers, teilweise mit einem ganz einfachen Arbeitsmodell ausgeführt, als welches ein Gärtnerscher Ergostat (Kurbel ausbalanciert) nach Entfernung des Bremsbandes diente. Außer den Arbeitsversuchen wurden Ruheversuche im Stehen und Liegen ausgeführt (im ganzen 248 Versuche an zwei Personen). In allen diesen Versuchen wurde der Energieumsatz nach der Zuntzschen Methode gemessen. Auf die Resultate dieser Untersuchung werden wir später im Zusammenhange mit den Ergebnissen anderer Autoren über das im Titel genannte Thema zurückkommen, doch sei einiges schon hier erwähnt.

Bei wachsender Drehgeschwindigkeit an der belasteten Maschine wuchs der Energieaufwand stets rascher als die geleistete äußere Arbeit (s. weiter unten). Wie schon erwähnt, wuchs auch diese für eine Umdrehung mit der Geschwindigkeit ein wenig. Diese beiden Umstände hatten zur Folge, daß der Energiebedarf pro Minute bei wachsender Geschwindigkeit wesentlich rascher zunahm als die Tourenzahl. Es zeigte sich, daß für eine und dieselbe Antriebsart nicht etwa der Quotient $\frac{\text{cal}}{\text{Touren}}$, sondern vielmehr der Ausdruck $\frac{\text{cal}}{\text{Touren}^2}$ annähernd eine Konstante darstellte, also der Energiebedarf dem Quadrate der Tourenzahl proportional war. Bei den Versuchen mit nahezu widerstandsloser Umdrehung mußte die Geschwindigkeit in viel größeren Grenzen varriiert werden, damit eine geringe Abhängigkeit des Energieverbrauches pro Umdrehung zum Ausdruck kam. Die Tabelle I illustriert diese Verhältnisse bei den Kreiskurbelversuchen.

Tabelle I.

Kreiskurbelversuche nach der Geschwindigkeit geordnet.

A. Versuche nach der belastesten Zentrifuge. Versuchsperson H.

Mittlere Tourenzahl pro Minute	Anzahl der Versuche	Arbeitscalorien pro Minute	$\frac{\text{cal}}{\text{Touren}}$	$\frac{\text{cal}}{\text{Touren}^2}$
35,8	5	1472	40,9	1,14
43,8	10	2235	50,8	1,12
48,1	7	2622	54,5	1,13
49,35	7	2863	57,8	1,18
50,5	10	3001	59,2	1,18
51,4	6	3053	59,4	1,16
52,9	7	3353	63,3	1,20
56,2	9	3875	67,7	1,17

B. Versuche bei minimalem Widerstand, Versuchsperson R.[1])

Mittlere Tourenzahl pro Minute	Anzahl der Versuche	Arbeitscalorien pro Minute	$\frac{\text{cal}}{\text{Touren}}$
24,0	4	717	29,7
38,5	6	1213	31,5
47,9	5	1425	30,3
55,9	4	1874	33,5
65,1	6	2392	36,8

Hinsichtlich der verschiedenen Antriebsart zeigten unsere Versuche zunächst, daß die neuartige Kurbelkonstruktion kein ökonomischeres Arbeiten des Menschen, sondern im Gegenteil eher eine kleine Steigerung des Energiebedarfes zur Folge hatte; daß sie also vorläufig die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllte, woran auch die Änderung des Hebelarmes, sowie der Stellung des Arbeiters nicht viel änderte.

Die Versuche ergeben auch einen Hinweis darauf, worin der ungünstigste Erfolg dieser Neukonstruktion begründet ist. Es ändert sich nämlich, wie gesagt, bei der Ellipsenkurbel in jedem Augenblicke das Kraftmoment; das hat zur Folge, daß diese Arbeit eine kompliziertere ist, und daß der Arbeiter nach Beginn der Arbeit eine gewisse Zeit braucht, bevor er auf die beste Art arbeiten kann. In länger dauernden Versuchen mit ununterbrochener Arbeit und Messung des Energieverbrauches für kleinere Zeitabschnitte zeigte sich dieser Unterschied zwischen dem Arbeiten an der Ellipsenkurbel und der Kreiskurbel recht deutlich. In den Ellipsenkurbelversuchen sind es stets die ersten Versuchsperioden einer längeren Arbeitszeit, in denen der Energieverbrauch wesentlich höher ist als in den Kreiskurbelversuchen; späterhin sinkt der Energieverbrauch, um zum Schlusse der Arbeitszeit (bis nahezu zwei Stunden) wieder anzusteigen. Die Kreiskurbelversuche zeigen diese Erscheinung in viel geringerem Maße. Eine gedrängte Übersicht über dieses Verhalten gibt Tabelle II, die die Mittelwerte für die Quotienten $\frac{\text{cal}}{\text{Touren}^2}$ nach der Zeit geordnet enthält.

Tabelle II.

Werte für $\frac{\text{cal}}{\text{Touren}^2}$ nach der Zeit geordnet.

Zeit seit Beginn der Arbeit in Minuten	0–15	16–30	31–45	46–60	61–75	76–90	91–105	106–120
Kreiskurbel	1·22	1·18	1·17	1·17	1·18	1·17	1·17	1·17
Ellipsenkurbel	1·43	1·28	1·23	1·14	1·09	1·23	1·25	—

[1]) Versuche mit der unbelasteten Zentrifuge wurden ebenfalls ausgeführt, und zwar von der Versuchsperson H., die auch an der belasteten Zentrifuge arbeitete. Es war aber bei diesen Versuchen die Geschwindigkeit stets dieselbe.

Weitere Ergebnisse dieser Untersuchung werden wir in der nun folgenden Betrachtung des Energieverbrauches bei verschiedenen Arten menschlicher Arbeit erwähnen. Im übrigen sollen hier die Erfahrungen der letzten Jahre über das im Titel genannte Thema besprochen werden, jedoch soll die Arbeit des Gehens und Steigens nur mitunter zum Vergleiche herangezogen werden, da sie, wie erwähnt, schon anderweitig mehrfach zusammenfassende Darstellung gefunden hat. Ebenso soll über ältere Untersuchungen und solche, die nicht am Menschen angestellt wurden, nur gelegentlich berichtet werden.

Der belebte Motor verbraucht Energie nicht bloß um eine Masse unter Überwindung eines Widerstandes zu verschieben, sondern häufig und in erheblicher Menge auch, um sie in einer bestimmten Lage festzuhalten. Wenn man beispielsweise ein Gewicht hebt und es durch Muskelkraft in der Höhe festhält, so ist auch dieses Festhalten mit einem Energieaufwand verbunden. Man hat daher vielfach von statischer Arbeit gesprochen. Fick hat dafür den klareren Ausdruck „statische Tätigkeit", und Frank die Ausdrücke „statischer Energieumsatz" oder „statische Wärmetönung" vorgeschlagen. „Statische Tätigkeit" und „statischer Energieumsatz" bedeuten offenbar nicht ganz dasselbe, und wir werden uns daher fallweise des einen und des andern Ausdrucks bedienen.

Die statische Tätigkeit spielt bei der dynamischen gewissermaßen als eine Komplikation eine gewisse Rolle, und wir wollen sie daher zunächst in Betracht ziehen.

Bornstein und Poher haben eine Reihe von Versuchen über den statischen Energieumsatz angestellt. In liegender Stellung hielten sie Gewichte mit ausgestrecktem Arme fest. Das Gewicht des Armes haben sie nach den Messungen von Braune und Fischer (unter Berücksichtiguug der Hebellänge auf den Schwerpunkt der Hand verlegt) mit in Rechnung gezogen. Der Energieumsatz wurde nach der Zuntzschen Methode festgestellt. Es wurde also zunächst bestimmt, wieviel Sauerstoff während der Arbeit verbraucht und wieviel Kohlendioxyd gebildet wurde. Durch Subtraktion der „Ruhewerte" erhältman die auf die Arbeit allein entfallenden Werte für O_2 und CO_2. Der Energiewert, der durch einen Kubikzentimeter Sauerstoff repräsentiert wird, ist nach den Darlegungen von Zuntz durch

den respiratorischen Quotienten $\left(\frac{CO_2}{O_2}\right)$ bestimmt. So erhält man aus den respiratorischen Daten den Energieumsatz. Bornstein und Poher fanden nun, daß der Energieverbrauch für das Halten von 1 kg durch 1 Minute bei gleichbleibender Zeit mit dem Gewicht und bei gleichbleibendem Gewicht mit der Zeit wachse. Sie berechnen beispielsweise bei einer Last von 5,7 kg den Energieverbrauch pro Kilogramm und Minute, wenn die Perioden ununterbrochenen Hochhaltens 10 Sekunden dauerte, zu 44, bei Perioden von 20 Sekunden zu 51, und bei 30 Sekunden zu 66 kleinen Calorien. War die Last 8,28 kg, so stieg bei 20 Sekunden langen Arbeitsperioden der Verbrauch auf 94 Calorien. Sie stellten in einigen Versuchen die Größe der durch das Zittern hervorgerufenen Arbeit fest und fanden sie zu gering und zu konstant, als daß sie die Ursache dieses Verhaltens sein könnte.

Zu scheinbar ganz anderen Resultaten über den statischen Energieumsatz gelangten Johannson und Koraen (1), doch ist leicht einzusehen, daß diese Differenz der Resultate durch den Unterschied der Versuchsbedingungen hervorgerufen ist. Johannson und Koraen bedienten sich eines von Johannson angegebenen, sehr zweckmäßigen Arbeitsapparates, der vielfache Variationen der Muskeltätigkeit und der Messung der verschiedenen Größen (Dauer, Zahl der Bewegungen, Last usw.) gestattet. Statische Tätigkeit wird dadurch ausgeführt, daß Gewichte mittels einer über einer Rolle geführten Schnur gehalten werden. Dabei ist der Arm auf einer festen Unterlage aufgestützt. Zur Messung des Energieumsatzes wurden die Versuche in der Respirationskammer des Sondén-Tigerstedtschen Respirationsapparates ausgeführt. Die Schätzung des Energieverbrauchs kann daher nur auf Grundlage der Kohlendioxydbestimmung ausgeführt werden, wobei man gewöhnlich die Voraussetzung macht, daß der Energieumsatz nur durch Kohlenhydratverbrennung bestritten werde. Die Zuntzsche Methode bietet dadurch, daß sie auch den O_2-Wert bestimmt, einen wesentlichen Vorteil.

Johannson und Koraen finden nun zunächst bei gleicher Belastung den statischen Energieumsatz mit der Dauer der Muskelkontraktion proportional, also für die Zeiteinheit (im

Gegensatz zu den obenerwähnten Befunden von Bornstein und Poher) konstant. Indes gilt dies nur innerhalb gewisser Grenzen. Ihre Tabellen und Kurven zeigen vielmehr, daß die CO_2-Abgabe regelmäßig sehr bald ein wenig schneller zu steigen anfängt, als vollkommener Proportionalität entspräche. Nun haben aber Bornstein und Poher die statische Tätigkeit in einer wesentlich unbequemeren Situation ausgeübt als Johannson und Koraen. Ihr ganzer Arm diente als Hebel, während Johannson und Koraen die Hand aufstützten. Zudem beträgt bei Bornstein und Poher die kürzeste Zeitperiode ununterbrochenen Haltens 10 Sekunden, wobei sie angeben, daß es nicht länger als 1 bis 2 Minuten möglich ist, diese Arbeit ununterbrochen zu verrichten. Bei Johannson und Koraen ist die kürzeste Haltezeit länger als 0,2 Sekunden. Bei stufenweiser Verlängerung der Arbeitszeit überschreiten sie nur relativ selten 10 Sekunden. Nach alledem ist es verständlich, daß Bornstein und Poher jene Steigerungen als Regel fanden, die bei Johannson und Koraen eben erst an den Grenzen der Versuchsbedingungen angedeutet sind. Die Steigerung des Energieumsatzes mit der Dauer der Muskelkontraktion dürfte als Ermüdungserscheinung aufzufassen sein. Ermüdung tritt aber bei statischer Tätigkeit besonders leicht ein, was Bornstein und Poher wohl mit Recht darauf zurückführen, daß die Ermüdungsstoffe bei Dauerkontraktion nicht so gut weggefördert werden als beim Wechsel von Kontraktion und Erschlaffung des Muskels.

In den Versuchen von Johannson und Koraen war die Belastung größer als in denen von Bornstein und Poher, nämlich 20,4 kg. Die Kohlensäureabgabe wächst, wie sie in Übereinstimmung mit Chauveau (3) finden, mit dem Grade der Armbeugung. Sie beträgt nach ihren Versuchen für die genannte Last je nach der Haltung des Armes 2,5 bis 13,2 mg pro Sekunde. Da 1 l CO_2 bei 0^0 und 760 mm Druck 1,965 g wiegt, und da ferner 1 ccm im Organismus gebildeten Kohlendioxyds (bei Kohlenhydratverbrennung) der Energieentwicklung von 5,047 kleinen Calorien entspricht (wie beispielsweise Zuntz und Schumburg ausführen), so ergibt sich, daß Johannson und Koraen bei der genannten statischen Tätigkeit 2,72 bis 14,38 Calorien pro Sekunde, oder 0,13 bis 0,60 pro Kilogramm

und Sekunde verbrauchten. Rechnet man die oben wiedergegebenen Zahlen von Bornstein und Poher ebenfalls auf die Sekunde um, so erhält man 0,75, 0,88, 1,1 und 1,6 Kalorien. Die Werte von Bornstein und Poher sind mithin ein wenig höher, was ja bei der obenerwähnten verschiedenen Arbeitsart nicht anders zu erwarten war.

Eine besondere Art der statischen Tätigkeit ist das **Stehen**, welches u. a. dadurch besondere Bedeutung hat, daß es die gewöhnliche Ausgangsstellung beim Verrichten schwererer Arbeit mit den oberen Extremitäten ist. Während dieser Vorgang vom Standpunkte der speziellen Muskelphysiologie schon eingehend studiert worden ist, hat er noch wenig Beachtung vom Gesichtspunte des Energieverbrauchs gefunden.

Bornstein und Ott unternahmen Versuche über das Stehen, und zwar mit und ohne Belastung. Diese, dem Gewicht nach stets annähernd dieselbe, war in zweierlei Art befestigt. Bei einer Reihe von Versuchen bestand sie in einem beschwerten Tornister, der nur um die Schultern befestigt war („improvisiertes Gepäck"). Bei einer weiteren Anzahl von Versuchen war sie außerdem noch an einem Leibgurt befestigt und bestand aus der von Braune und Fischer aus mechanischen Gründen für äußerst zweckmäßig empfohlenen feldmarschmäßigen Belastung der preußischen Infanterie („Infanteriegepäck"). Über die Resultate dieser Versuche siehe weiter unten.

Eigene Versuche bezogen sich auf drei verschiedene Stellungen, von denen die eine einfaches, freies Stehen war; die beiden anderen sind solche, wie sie beim Kurbeldrehen, und zwar als extreme Haltungen eingenommen wurden. Das einemal stand die Versuchsperson R., ein junger Arbeiter, ziemlich stark vornüber geneigt und stützte sich mit beiden Händen auf die Kurbel, die in der am weitesten vom Rumpfe entfernten Lage fixiert war; das andere Mal war der Rumpf ein wenig nach hinten geneigt, während R. sich mit beiden dem Rumpfe genäherten Händen leicht an der Kurbel anhielt, welche jetzt die entgegengesetzte Stellung einnahm. Beidemal waren die Hände ungefähr in gleicher Höhe. Die Differenz im Abstande der Hände vom Rumpf betrug etwa 54 cm (den doppelten Kurbelradius). R. stellte stets den einen Fuß etwas

vor, es handelt sich also um sogenanntes assymmetrisches Stehen. Die folgende Tabelle III[1]) bringt eine Übersicht der beim Stehen an R. gefundenen Werte zusammen mit denen von Bornstein und Ott.

Tabelle III.

Energieverbrauch beim Stehen.

Versuchsperson	Haltung	Körpergewicht kg	Belastung kg	Zahl der Versuche	Energieverbr. f. d. Stehen Cal.	Energieverbr. f. d. Stehen pro kg Cal.
B	symmetrisch	82	—	8	9,5	1,2
O	assymmetrisch	86	—	9	26,5	3,1
R	assymmetrisch frei	60,5	—	4	10,0	1,7
R	assymmetrisch vornübergeneigt aufgestützt	60,5	—	10	21,3	3,5
R	assymmetrisch ein wenig nach hinten geneigt sich anhaltend	60,5	—	8	4,7	0,8
B	symmetrisch	82	18,9 (improv. Gepäck)	6	19,3	1,9
O	assymmetrisch	86	„	7	36,7	3,5
B	symmetrisch	82	17,4 (Infant.-Gepäck)	4	15,4	1,5
O	assymmetrisch	86	„	4	15,0	1,5

[1]) Zu dieser Tabelle ist folgendes zu bemerken: Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Versuchen von Bornstein und Ott einerseits und meinen eigenen andrerseits herzustellen, habe ich die Werte von Bornstein und Ott in etwas anderer Weise berechnet, als sie selbst es taten. Sie haben für jeden einzelnen Stehversuch den Energiewert berechnet und daran eine Korrektur für die Mehrventilation angebracht, wozu ihnen eine Arbeit von Bornstein und von Gartzen die Daten lieferten. Zur Gewinnung der in der Tabelle angegebenen Zahlen wurden sämtliche Werte für die auf die Arbeit entfallenden Sauerstoffwerte gemittelt und daraus unter der Voraussetzung des respiratorischen Quotienten 1 (Kohlenhydratverbrennung) der Energiewert berechnet. Diese letztere Abweichung von der gewöhnlichen, von Zuntz angegebenen Berechnungsart hat ihren Grund darin, daß infolge der kleinen Differenz zwischen Steh- und Liegewerten es bei dieser Art

Wie man sieht, besteht bei den Werten für verschiedene Personen nur mäßige Übereinstimmung. Das liegt zum Teil daran, daß der Energieumsatz im Stehen nur einen kleinen Teil des Gesamtumsatzes ausmacht und infolgedessen seine Messung mit relativ größeren Fehlern behaftet ist, als sich bei anderer, schwererer Arbeit, die den Umsatz mehr beeinflußt, finden. Zum Teil ist diese geringe Übereinstimmung wohl durch individuelle Verschiedenheiten bedingt, von denen man annehmen kann, daß sie beim Stehen eine ziemlich große Rolle spielen. Zum Teil haben diese Abweichungen ihre Ursache darin, daß die Haltung verschieden war. Wie groß aber der Einfluß der verschiedenen Haltung ist, zeigen die Versuche an R.

R. verbrauchte am wenigsten Energie, wenn sein Rumpf ein wenig nach hinten geneigt war, und er sich mit den Händen an der Kurbel anhielt, etwas mehr, wenn er frei stand und noch mehr, wenn er sich ziemlich stark nach vorn geneigt, auf die Hände stützte. Die Tatsachen, die die Bewegungslehre zutage gefördert hat, geben uns die Möglichkeit, die Ursachen für diese Verschiedenheiten wenigstens vermutungsweise zu erklären. Spezielle Untersuchungen über das Stehen in allen diesen Haltungen liegen freilich nicht vor. Wir wissen jedoch, daß beim gewöhnlichen Stehen die Schwerlinie des Körpers vor das Fußgelenk fällt und nur durch Muskeltätigkeit ein Fallen des Körpers nach vorn verhindert wird. Bei der vornübergeneigten Haltung war das Drehmoment der Schwerkraft ein größeres. R. mußte diesem Drehmoment durch Muskelkraft das Gleichgewicht halten. In der entgegengesetzten Haltung war die Schwerlinie des Körpers gegenüber der Haltung beim freien Stehen um ein sehr geringes nach hinten verschoben, und es genüügte ein ganz leichtes Anhalten an der Kurbel, um das Nachhintenfallen zu verhindern. So kommt es, daß der Energieverbrauch in diesen Stellungen das einemal größer, das anderemal kleiner war als beim freien Stehen.

von Arbeit leicht vorkommt, daß der respiratorische Quotient für die Arbeit allein größer als 1 erscheint. Bei den eigenen Versuchen wurde in der gleichen Weise vorgegangen, nur daß nicht wie bei Bornstein und Ott zu jedem einzelnen Stehwert ein Liegewert gehört, sondern für jede Haltung der Gesamtsauerstoff aus einer Reihe von Versuchen gemittelt, und erst nachher die Subtraktion des Ruhewertes vorgenommen wurde.

Die Zahlen von Bornstein und Ott zeigen das interessante Verhalten, daß das Infanteriegepäck wesentlich leichter getragen wird als das improvisierte. Der Vorzug, den Braune und Fischer auf ganz anderem Wege für dieses Gepäck konstatiert haben, wird somit durch die Stoffwechseluntersuchungen bestätigt.

Gehen wir nunmehr zur Betrachtung der **dynamischen Muskeltätigkeit** über. Hier hat man vielfach zwischen positiver und negativer Arbeit unterschieden, wobei unter letzterer beispielsweise das Senken einer gehobenen Last zu verstehen ist. Wir wollen uns auf die Betrachtung der positiven Tätigkeit beschränken. Aus theoretischen wie aus praktischen Gründen steht hier das Verhältnis zwischen geleisteter äußerer Arbeit und vom Organismus verbrauchter Energie im Vordergrunde des Interesses. Dieses Verhältnis wird, ebenso wie es beim unbelebten Motor üblich ist, als Nutzeffekt oder Wirkungsgrad bezeichnet.

Bei derartigen Berechnungen ist auf verschiedene Art vorgegangen worden. Ein Teil der Autoren setzt die äußere Arbeit in Beziehung zur gesamten Arbeitsenergie, d. h. zur Differenz des Gesamtumsatzes und des Ruheumsatzes während der Arbeitszeit. Der so gefundene Arbeitsumsatz ist stets zum Teil durch die Bewegung der Gliedmaßen hervorgerufen. Deshalb ziehen andere Autoren (vor allem Zuntz und seine Schule) von diesem Arbeitsumsatz noch jene Größe ab, die auf eine an Ort und Umfang gleiche Bewegung entfällt, wenn sie widerstandslos ausgeführt wird. So werden z. B. von den beim Steigen gefundenen Energiewerten außer den Ruhewerten für die Arbeitszeit auch noch die „Horizontalwerte“ für die gleiche Wegstrecke abgezogen. Der Rest kann auf die Steigarbeit allein, das ist das Produkt aus gehobener Last und Hubhöhe, bezogen werden. Von der beim Drehen eines gebremsten Rades entwickelten Energie wird jene abgezogen, die auf die gleiche Umdrehungszahl des ungebremsten Rades entfällt. Wir wollen diese nahezu widerstandslose Bewegung, ebenfalls im Anschlusse an die technische Ausdrucksweise, als Leerlaufstätigkeit bezeichnen.

Frank tritt dafür ein, als Wirkungsgrad nur den „Quotienten aus der gesamten Arbeitsleistung während der Muskeltätigkeit und der gesamten Energieumwandlung während dieser Tätigkeit“ zu bezeichnen. Würde man das seinem Wortlaute

nach ausführen, so dürfte auch der Ruhestoffwechsel nicht abgezogen werden, was zwar beim ausgeschnittenen Froschmuskel nur sehr wenig, beim ganzen Organismus aber recht erheblich in die Wagschale fiele. Nach Abzug der Ruhewerte allein ergibt sich ebenfalls noch kein genügendes Bild des Verhältnisses zwischen der Arbeitsleistung und dem Energieumsatz. Gerade für die theoretischen Fragen, die Frank besonders im Auge hat, ist es von Bedeutung, jenen Energieumsatz zu betrachten, der nur durch die meßbare Leistung hervorgerufen wird. Auch die genaueste Analyse der Bewegungen würde beispielsweise in dem Falle des Gehens nicht imstande sein, diese Berechnung in befriedigender Weise auszuführen, da auch die Erhaltung der Gliedmaßen in einer bestimmten Lage mit einem Energieaufwand verbunden ist, dem keine in Arbeitseinheiten ausdrückbare Leistung entspricht. Andererseits ist vielfach die Abschätzung des gesamten Arbeitsumsatzes von Bedeutung, und zur Abschätzung des auf die meßbare Arbeit allein entfallenden Energieumsatzes fehlen überdies in manchen Fällen die nötigen Daten. Die verschiedene Art, den Wirkungsgrad zu berechnen, droht zu Verwirrung Anlaß zu geben, denn man findet, daß auf beiderlei Art berechnete Werte miteinander verglichen werden. Im folgenden soll das Verhältnis zwischen der geleisteten äußeren Arbeit einerseits, und dem ganzen auf die Arbeitszeit entfallenden Energieumsatz nach alleinigem Abzug der Ruhewerte für diese Zeit andererseits, als „roher Wirkungsgrad" bezeichnet werden. Unter dem „reinen Wirkungsgrad" ist das Verhältnis der äußeren Arbeit zu jenem Energieumsatz zu verstehen, der nach weiterem Abzug des Leerlaufumsatzes übrig bleibt. Daß auch der Energiemenge, die der Berechnung dieses reinen Wirkungsgrades zugrunde liegt, noch aus verschiedenartigen Elementen besteht, darf dabei nicht übersehen werden; hierauf werden wir später zurückkommen.

Von den verschiedenen Formen der Arbeit mit den oberen Extremitäten ist das **Kurbeldrehen** wiederholt Gegenstand der Untersuchung gewesen. Diese Arbeitsform bietet der stoffwechselphysiologischen Untersuchung mehrfache Vorteile und findet außerdem vielfache praktische Verwendung. Die älteren hierhergehörigen Untersuchungen von Speck wollen wir nicht in den Kreis der Betrachtungen ziehen, umsomehr, als von

Katzenstein gewichtige Einwände ausgesprochen worden sind. Später haben Katzenstein, Sondén und Tigerstedt und Heinemann Raddrehversuche angestellt, denen sich in jüngster Zeit meine oben geschilderten eigenen Versuche anschließen.

Die Methode zur Messung des Energieumsatzes war bei den Versuchen von Katzenstein, Heinemann und Reach die Zuntzsche. Sondén und Tigerstedt ließen die Arbeit in dem von ihnen gebauten Respirationsapparat ausführen. Sie stützen sich auf Versuche von längerer Dauer; dadurch wird zunächst der Ruhewert unsicher, weil absolute Ruhe auf längere Zeit (24 Stunden) nicht eingehalten werden kann. In größeren Beobachtungsperioden, die aus Arbeits- und Ruheabschnitten bestehen, halten die Versuchspersonen infolge der Ermüdung häufig die Ruhe in stärkerem Maße ein, als in Perioden mit Ruhe allein. Man kommt so leicht dazu, den Arbeitsumsatz etwas zu niedrig zu finden. Die Messung des Umsatzes stützt sich bei Verwendung des Sondén-Tigerstedtschen Apparates nur auf die CO_2-Bestimmung, was, wie schon erwähnt, eine Ungenauigkeit mit sich bringt, die die Zuntzsche Methode durch die gleichzeitige O_2-Bestimmung vermeidet.

Die Arbeit wurde in den Versuchen von Katzenstein und Heinemann am Gärtnerschen Ergostaten ausgeführt, doch ist die Messung der Arbeit bei diesem Apparate ziemlich unsicher, weshalb Sondén und Tigerstedt nach mehreren Versuchen am Ergostaten zum Fickschen Dynamometer übergingen. Über die eigenen Versuche siehe oben.

Der Einfluß der Drehgeschwindigkeit beim Kurbeldrehen äußerte sich in meinen Untersuchungen, wie besprochen, darin, daß der auf 1 mkg entfallende Energieverbrauch mit der Geschwindigkeit der Arbeitsleistung wächst. Wenn beispielsweise die Geschwindigkeit von 36 Touren pro Minute auf 56 stieg, fiel der rohe Wirkungsgrad von 16,6 auf 14,5%. Beim Drehen des ungebremsten Rades jedoch ist dieser Einfluß der Geschwindigkeit in wesentlich geringerem Maße vorhanden. Es äußert sich infolgedessen dieser Einfluß auch beim reinen Wirkungsgrade. Dieser sank zwischen den Geschwindigkeiten von 43,8 und 51,5, von 27,9% auf 24,1%. Einen ähnlichen Einfluß der Geschwindigkeit auf den Wirkungsgrad konnten Zuntz und Schumburg beim Gehen nachweisen.

Die Größe des rohen Wirkungsgrades ist in diesen Versuchen eine ähnliche, wie ihn die genannten anderen Autoren fanden, die jedoch den Einfluß der Geschwindigkeit nicht weiter beachteten. Aus ihren Zahlen ist zu entnehmen, daß der rohe Wirkungsgrad bei Katzenstein 13,3 % und 19,0 % und bei Sondén und Tigerstedt 17,3 % betrug. Einen auffallend geringen Energieverbrauch zeigen die Versuche von Heinemann, die allerdings mit der geringen Drehgeschwindigkeit von 24 Touren pro Minute ausgeführt sind. Der rohe Wirkungsgrad beträgt hier 20,6 bis 25 %. Die Werte für den reinen Wirkungsgrad, die beim Kurbeldrehen erhalten wurden, werden wir später gemeinsam mit denen bei anderer Art von Arbeit mit den oberen Extremitäten zusammenstellen.

Bei einer derartigen anderen, mit den oberen Extremitäten ausgeführten Tätigkeit haben Johannson und Koraen (2) die Kohlensäureabgabe untersucht und dabei dem Einflusse der verschiedenen Variablen ihr besonderes Augenmerk zugewendet. Ihre Versuche sind an dem schon erwähnten Johannschen Apparat ausgeführt und bestanden im allgemeinen darin, daß in bestimmten Intervallen Gewichte gehoben wurden. Diese Hebungen werden durch Ziehen an einem „Schlitten" ausgeführt, der auf einer Schiene läuft und die Gewichte mittels einer über eine Rolle geführten Schnur trägt. Durch mannigfaltige Variation in den Versuchsbedingungen waren sie imstande, die gemessene Kohlendioxydabgabe auf die verschiedenen Stoffwechselfaktoren zu verteilen. (Nebenbei sei bemerkt, daß Katzenstein und zum Teil auch Sondén und Tigerstedt die Leerlaufswerte ebenfalls indirekt bestimmten). Johannson und Koraen variieren nacheinander die Zahl der Hebungen, die Dauer der einzelnen Bewegung, also die Arbeitsgeschwindigkeit, die Belastung, die Hubhöhe der einzelnen Hebung und die Ausgangsstellung des Armes. Sie stellten nun zunächst fest, daß die CO_2-Produktion während einer Versuchsperiode (meist eine Stunde) unter sonst gleichen Bedingungen eine lineare Funktion der Anzahl der Hebungen (N) ist. Es besteht somit die Gleichung $[CO_2] = q + pN$ zu Recht. Somit konnten sie aus derartigen Versuchsreihen sowohl den Ruhewert q als auch die CO_2-Menge für eine einzelne Hebung p bestimmen. q wurde auch direkt im Ruheversuch bestimmt und ebenso

groß wie bei indirekter Bestimmung gefunden. Indes gilt die genannte Gleichung doch nur innerhalb gewisser Grenzen. Bei 900 Hebungen in der Stunde zeigte sich die CO_2-Abgabe bereits um mehr als 10 % größer als der Gleichung entspricht.

Durch Variation der Kontraktionsdauer (Z) der Muskeln ergab sich die Gleichung: $p = s + tZ$. Es wächst also der Energieverbrauch für die einzelne Hebung mit der Kontraktionsdauer und nimmt mit der Geschwindigkeit ab. So wächst z. B. die CO_2-Abgabe für eine Hebung in einer der Versuchsreihen von 49 mg auf 166 mg, während die Dauer der Hebung von 0,5 auf 12,3 Sekunden ansteigt. Wir können aber darin keinen Widerspruch zu dem, was früher über den Einfluß der Geschwindigkeit auf den Energieumsatz beim Kurbeldrehen gesagt wurde, erblicken, da die Verschiedenheit der beiden Arbeitsarten Gleichheit in Beziehung auf diese Verhältnisse nicht erwarten läßt. Das Heben von Gewichten ist offenbar mit einer erheblichen statischen Tätigkeit verbunden, die den Energieumsatz mit der Dauer der Muskelkontraktion wachsen läßt. Hingegen findet bei der Drehung eines nur durch Reibungswiderstand gebremsten Rades keine andre statische Tätigkeit statt als diejenige, die durch die jeweilige Körperstellung bedingt ist; mit den Leerlaufswerten wird auch dieser Betrag abgezogen. Johannson und Koraen finden allerdings t bei positiver Arbeit etwas größer als nach ihren Versuchen über statische Tätigkeit zu erwarten wäre. Es besteht aber zwischen der Dreharbeit am gebremsten Rad und der Hebearbeit von Johannson und Koraen noch ein Unterschied, der es verstehen läßt, daß sie das Wachsen des Energieumsatzes mit der Geschwindigkeit nicht gefunden haben. Die Dreharbeit ist eine kontinuierliche, die Hebearbeit nicht. Gerade bei den Versuchen mit großer Geschwindigkeit macht sich dieser Umstand geltend. Bei der geringen Hebungsdauer von einer halben Sekunde hätten Johannson und Koraen bei kontinuierlicher Durchführung dieser Arbeit 7200 solcher Bewegungen in 1 Stunde ausführen müssen, (was allerdings bei ihrer Versuchsanordnung unmöglich ist), damit ihre Tätigkeit mit der Dreharbeit in dieser Hinsicht vergleichbar wäre. Der langsamsten Arbeit (Hebungsdauer 12 Sekunden) würden hingegen nur 300 Hebungen in der Stunde entsprechen. In Wirklichkeit ändert sich in den

Versuchen die Größe N (Anzahl der Hebungen pro Stunde) in bedeutend geringerem Maße. Wie oben erwähnt, verliert aber die Gleichung $CO_2 + q + pN$ ihre Gültigkeit, wenn N größere Werte annimmt. Man ist also berechtigt zu schließen, daß der Energieumsatz für die einzelne Hebung bei großer Geschwindigkeit höhere Werte annehmen würde, wenn die Arbeit eine kontinuierliche wäre, wie es die des Kurbeldrehens bei den zum Vergleich herangezogenen Versuchen war.

In der Gleichung $p = s + tZ$ bedeutet s die auf eine Hebung bei momentaner Ausführung entfallende CO_2-Menge. Es ist jedoch jede solche Hebung mit Bewegungen verbunden, die nur dadurch hervorgerufen werden, daß die Arbeit jedesmal von neuem anfängt. Durch Variation der Last oder der Hubhöhe, also in beiden Fällen der Arbeit (A) kommen Johannson und Koraen zu der neuen Gleichung: $s = w + vA$. Die Geltung jeder dieser Gleichungen innerhalb gewisser Grenzen ist durch Reihen gut übereinstimmender Einzelbeobachtungen dargetan. Die Größe w in der letzten Gleichung $s = w + vA$ beziehen Johannson und Koraen auf diejenige Muskeltätigkeit, welche der jedesmaligen Hebung des Gewichts vorausgeht. Sie schließt aber offenbar auch jenen Energieumsatz ein, den die gleich große aber widerstandslose Bewegung erfordern würde; denn auch dieser Energieaufwand ist von der Größe der Arbeit (A) unabhängig. Es enthält also die Größe w die Leerlaufsarbeit. Die Größe s (gleich $w + vA$) bedeutet, wie wir gesehen haben, die CO_2-Abgabe für eine Hebung, wenn diese momentan ausgeführt gedacht wird. Wenn wir nun, wie wohl berechtigt, für die Erhöhung des Energieumsatzes mit der Dauer der einzelnen Hebung die mit ihr verbundene statische Tätigkeit verantwortlich machen, so ergibt sich, daß die Größe v die auf die Arbeitseinheit bei nur dynamischer Tätigkeit und nach Abzug des Leerlaufswertes entfallende CO_2-Menge bedeutet. Die Energiemenge, die diese Größe repräsentiert, ist offenbar in Parallele zu setzen mit jener, die wir beim Kurbeldrehen zur Bildung des reinen Wirkungsgrades benützt haben. Denn wie oben ausgeführt, wird für das Drehen eines ungebremsten Rades mit den Leerlaufswerten der ganze statische Energieumsatz abgezogen.

Die Größe v nun finden Johannson und Koraen zu

38,3 mg CO_2, wenn die Arbeit (A) in mkg ausgedrückt wird. Auf die früher angedeutete Weise umgerechnet, bedeuten diese 38,3 mg CO_2 9,84 kleine Calorien oder 4,17 mkg. Das ergibt einen Wirkungsgrad von 24,0%. Dieser Wert ist in Tabelle IV mit den andern auf den reinen Wirkungsgrad bei Arbeit mit den oberen Extremitäten bezüglichen zusammengestellt, obzwar er seiner Berechnungsweise nach nicht ganz demjenigen entspricht, was wir oben zur Erklärung des Begriffes „reiner Wirkungsgrad" angegeben haben. Es enthält nämlich der Leerlaufswert nicht notwendig den ganzen statischen Energieumsatz, und daher ist der reine Wirkungsgrad, wenn er durch Abzug der Leerlaufswerte berechnet wird, manchmal wesentlich kleiner. Als Beispiel hiefür ist in Tabelle IV der reine Wirkungsgrad angegeben, den schon vor mehreren Jahren Hanriot und Richet beim Heben von Gewichten fanden. Die übrigen Werte unserer Tabelle stimmen, wie man sieht, so gut miteinander überein, als man es bei derartigen physiologischen Experimenten, angesichts der individuellen Verschiedenheiten der Versuchspersonen und der großen Zahl der möglichen Fehlerquellen nur irgend erwarten kann.

Tabelle IV.

Reiner Wirkungsgrad beim Arbeiten mit den oberen Extremitäten.

Autor	Art der Arbeit	Pro 1 mkg verbraucht Cal.	Pro 1 mkg verbraucht mkg	Wirkungsgrad %	Anmerkung
Katzenstein	Kurbeldrehen	9,2	3,9	25,4	
Sondén u. Tigerstedt	„	9,55	4,05	24,7	
Reach	„	8,5	3,6	27,9	ca. 44 Touren in der Minute
„	„	8,7	3,7	27,2	ca. 49 Touren in der Minute
„	„	9,8	4,15	24,1	ca. 52 Touren in der Minute
Johannson u. Koraen	Gewichte-Heben am Johannsonschen Arbeitsapparat	9,8	4,2	24,0	Der statische Energieumsatz nicht mitgerechnet; siehe Text
Hanriot u. Richet	Gewichte-Heben	16—21	7—9	11—14	Der statische Energieumsatz mitgerechnet

Aus dem Gesagten ist ersichtlich, welche wichtige Rolle die statische Tätigkeit bei der Arbeitsleistung spielt. Es geht daher nicht an, verschiedene Arbeitsarten miteinander zu vergleichen, ohne auf die Beimengung von statischer Tätigkeit Rücksicht zu nehmen. Vielleicht ließe sich die Erfahrung, daß die statische Tätigkeit den Energieverbrauch und den Eintritt der Ermüdung so sehr beeinflußt, mit Nutzen bei der Herstellung mancher handbetriebenen Maschinen verwerten.

Noch in anderer Beziehung ist der gefundene Einfluß der Geschwindigkeit auf den Energieverbrauch von Bedeutung. Da innerhalb gewisser Grenzen der Organismus dynamische Arbeit rationeller leistet, wenn die Geschwindigkeit geringer ist, und statische, wenn sie größer ist, so wird das Optimum der Arbeitsgeschwindigkeit sich verschieben, je nachdem die Beimengung von statischer Arbeit eine größere oder kleinere ist. Über dieses Optimum der Geschwindigkeit wissen wir noch recht wenig. Für das Gehen zeigen Erfahrungen von Frentzel und Reach, daß der Wirkungsgrad wieder ansteigt, wenn das Gehen auf der Tretbahn ein gezwungen langsames ist.

Ein anderes Ergebnis aus den physiologischen Untersuchungen, das vielleicht für die Konstruktion manuell betriebener Maschinen von Nutzen sein könnte, liegt in dem, was Johannson und Koraen bei Variation der Ausgangsstellung beobachteten. Sie finden nämlich die CO_2-Abgabe um so größer, je mehr die Beugung des Armes mit einer bereits gebeugten Ausgangslage beginnt. Es hat schon vor mehreren Jahren Chanveau (2) auf diesen Umstand aufmerksam gemacht und auch die praktische Schlußfolgerung hinsichtlich der Maschinenkonstruktion gezogen.

Arbeit mit den unteren Extremitäten ließen u. a. Atwater und seine Mitarbeiter in ihrem Respirationscalorimeter leisten, das die Bestimmung der gesamten umgesetzten Energie auf doppeltem Wege gestattet, nämlich calorimetrisch und durch die Messung des Stoffumsatzes. Als Arbeitsapparat diente ihnen der Zweiradkraftmesser, d. i. ein freihängendes Fahrrad (ohne Vorderrad), das mit einer kleinen Dynamomaschine verbunden ist. Die mechanische Energie wird so in elektrische umgewandelt und als solche gemessen. Ihre Versuchsperioden sind 24stündige, und es gilt daher in dieser Beziehung das

früher von dem Nachteile langer Perioden Gesagte auch von ihren Experimenten. Bedauerlicherweise fehlen bei ihren Versuchen die Leerlaufswerte, so daß sich nur der rohe Wirkungsgrad angeben läßt. Er schwankt zwischen 13,3 und 20,2 $^0/_0$ und steht mithin jenen Werten nahe, die wir bei der ähnlichen Arbeit des Raddrehens mit den oberen Extremitäten gesehen haben.

Den Stoffwechsel des Radfahrers hat Leo Zuntz untersucht und dazu auch Leerlaufsversuche am feststehenden Rade angestellt. Die äußere Arbeit beim Radfahren besteht in der Überwindung des Luftwiderstandes und des Reibungswiderstandes der Straße. Die Feststellung dieser Arbeitsgröße ist wiederholt unternommen worden, stößt aber auf nicht geringe Schwierigkeiten, so daß die Bestimmungen nicht sehr sicher erscheinen. Vor kurzem haben Berg, Du Bois-Reymond und L. Zuntz es unternommen, die äußere Arbeit beim Radfahren nach einer neuen Methode zu messen. Ihre Resultate sind jedoch ziemlich schwankende. Sie berechnen aus ihren Versuchen den reinen Wirkungsgrad von L. Zuntz in seinen Radfahrversuchen zu 28 $^0/_0$. Es sprechen jedoch mehrere Gründe dafür, daß dieser Wert eher etwas zu hoch ist. Berg, Du Bois-Reymond und L. Zuntz haben nämlich ihre Messungen der äußeren Arbeit bei einer Geschwindigkeit von etwa 300 m pro Minute ausgeführt, während L. Zuntz in den vergleichbaren Radfahrversuchen nur mit einer Geschwindigkeit von etwa 250 m fuhr. Es wächst aber eine derartige äußere Arbeit für die gleiche Wegstrecke mit der Geschwindigkeit (was wenigstens zum Teil auf das Verhalten des Luftwiderstandes zurückzuführen ist). Außerdem wurde bei der Messung der äußeren Arbeit „eine billige amerikanische Maschine . . . . ., die sich nicht durch besonders leichten Gang auszeichnete“, verwendet, während L. Zuntz bei seinen Respirationsversuchen „ein seit zwei Jahren in Gebrauch befindliches, aber gut erhaltenes Adlerrad“ fuhr.

Die Messung der äußeren Arbeit des Radfahrers ist, wie gesagt, noch immer mit ziemlicher Unsicherheit behaftet. Es dürfte nun von Interesse sein, daß es auch versucht wurde, diese Größe aus der Leistungsfähigkeit des Radfahrers zu berechnen. Dieser Versuch wurde nicht von physiologisch fach-

männischer Seite gemacht und überdies zu einer Zeit, als die nötigen Daten noch weniger sichergestellt waren als heute. Rziha (2) argumentiert in folgender Weise: „Die Erfahrung lehrt, daß ein Velozipedist, welcher tagtäglich reisen müßte, jeden Tag, ohne seiner Gesundheit zu schaden und ohne eine größere als die normale Anstrengung auszuüben, im Mittel 95 km auf gut erhaltener Straße fahren kann. Nach neueren Zusammenstellungen beträgt das normale Maß des mechanischen Äquivalents der täglich zulässigen Ermüdung des arbeitenden Menschen 127 500 mkg. Hiernach beträgt die mechanische Arbeit pro laufenden Meter 1,342 mkg.“ Auf Grund dieser Zahl berechnet Rziha den Reibungskoeffizienten. Hinsichtlich der neueren Zusammenstellungen verweist er auf einen eigenen Artikel (1), in dem die durchschnittlichen Tagesleistungen eines Arbeiters bei den verschiedensten Arbeitsarten zusammengestellt und gemittelt werden. Darunter sind auch solche Arbeitsarten, die mit wesentlicher statischer Tätigkeit verbunden sind, wie z. B. Wasserheben oder Schaufeln. Dieser für Ingenieure bestimmte Artikel enthält auch einen Abschnitt über die „physiologischen Grundlagen“, der jedoch ebensowenig als fachgemäß und richtig bezeichnet werden kann, wie die obige Berechnung. Im übrigen bedarf es nach dem bereits Gesagten wohl keines Beweises dafür, daß diese Berechnungsart unrichtig ist, woran auch der Umstand nichts ändert, daß das Resultat mit auf anderen Wegen gefundenen Werten ziemlich gut übereinstimmt. Berg, Du Bois-Reymond und L. Zuntz fanden die mechanische Arbeit des Radfahrers für 1 m Weg zu 1,8 mkg. Wollte man mit den uns heute zur Verfügung stehenden Daten diese mechanische Arbeit von den physiologischen Tatsachen aus berechnen, also im Prinzip denselben Weg einschlagen wie Rziha, so erhält man Folgendes: Bei seiner mittleren Geschwindigkeit (253 m pro Minute) verbrauchte L. Zuntz nach Abzug der Ruhe- und Leerlaufswerte, sowie nach Anbringung einer kleinen Korrektur für die besondere Belastung (S. 30) 3,282 ccm Sauerstoff, bei dem respiratorischen Quotienten 0,825. Das ergibt einen Energiewert von 15,86 Calorien oder 6,72 mkg, und wenn wir der Berechnung einen reinen Wirkungsgrad von 25 % zugrunde legen, so ergibt sich daraus die äußere Arbeit zu 1,68 mkg. Der rohe Wirkungsgrad dieser Arbeit wäre dann

19 %, ist also ungefähr ebenso groß wie in den Versuchen von Atwater und seinen Mitarbeitern und wie in den Drehversuchen mit den oberen Extremitäten.

Das Bergsteigen, das, wie eingangs erwähnt, besonders häufig Gegenstand der Untersuchung gewesen ist, zeigt einen höheren reinen Wirkungsgrad als das Arbeiten mit den oberen Extremitäten. Er beträgt hier 28,5—34 %. Zuntz erklärt dies damit, daß das Gehen als die wichtigste und am häufigsten benutzte Tätigkeitsform möglichst ökonomisch geleistet wird. Es könnte aber immerhin eine andere Ursache haben, daß für das Steigen so oft ein höherer reiner Wirkungsgrad gefunden wurde. Es ist nämlich das Gehen auf horizontaler Bahn keine vollkommen adäquate Leerlaufsarbeit für das Bergsteigen. Wenigstens nicht in dem Maße, als es das Drehen eines ungebremsten Rades in Beziehung auf ein gebremstes ist. Das Gehen auf horizontaler Bahn unterscheidet sich vielmehr vom Steigen sowohl in Hinsicht auf die Arbeitsgeschwindigkeit, da man denselben Weg auf horizontaler Bahn schneller zurücklegt, als auch wenigstens sicherlich beim Menschen, in Hinsicht auf die Form der Bewegung. Jendrássik hat diese beiden Gangarten vor kurzem mittels des Kinematographen genau untersucht und zahlreiche Unterschiede gefunden, von denen hier nur wenige hervorgehoben werden sollen. Beim Steigen macht die Phase der beiderseitigen Unterstützung einen bedeutend größern Teil der Schrittdauer aus. Wir tragen also das Gewicht unseres Körpers beim Gehen auf horizontaler Bahn länger auf einem Fuße; dazu ist statische Muskeltätigkeit in höherem Maße nötig, als sie die Phase der beiderseitigen Unterstützung erfordert, während welcher beide Füße auf der Erde ruhen und die Schwerlinie des Körpers zwischen ihnen durchgeht. Die Kurven Jendrássiks zeigen ferner, daß beim Steigen der Schwerpunkt des Körpers nach jeder Hebung nur sehr wenig gesenkt wird, während beim Gehen auf horizontaler Bahn der Hebung des Schwerpunkts bei jedem Schritt natürlich eine eben so große Senkung folgt. Diesen Hebungen des Körpers entspricht mithin beim Steigen fast keine gleichartige, unnütze Arbeit. Es wäre also sehr wohl möglich, daß die Arbeit des Steigens, wenn man von der eigentlichen Hebung des Körpergewichts absieht, größer ist als die Arbeit des Horizontalgehens

bei gleicher Wegstrecke. So würde sich ergeben, daß auf die Hebung des Körpergewichts beim Steigen ein etwas größerer Energieumsatz entfällt, als man durch Abzug der Horizontalwerte zu berechnen pflegt.

Wir haben bisher nicht den **Wirkungsgrad des arbeitenden Muskels**, sondern den des arbeitenden Organismus betrachtet. Jede Muskeltätigkeit löst aber außer verschiedenen Mitbewegungen auch eine erhöhte Respirations- und Zirkulationsarbeit aus. Diese Arbeit, die wir mit Berg, Du Bois-Reymond und L. Zuntz als organische im Gegensatz zur mechanischen bezeichnen können, verursacht natürlich ihrerseits ebenfalls eine Steigerung des Gesamtumsatzes. Es ist nun von Interesse, sowohl die Größe dieses durch die organische Arbeit bewirkten Umsatzes zu kennen, als auch zu wissen, wieviel Energie der Muskel selbst für eine bestimmte Arbeit verbraucht. Diese letztere Frage steht im engen Zusammenhang mit der Theorie der Muskeltätigkeit, da man daraus auf das Temperaturgefälle schließen könnte, das mindestens vorhanden sein müßte, um die Annahme zu rechtfertigen, daß der Muskel als thermodynamische Maschine arbeitet. Auf diese Probleme soll hier nicht näher eingegangen werden.

Von dem auf die organische Arbeit entfallenden Umsatz läßt sich der der Atmung zugehörige Anteil auch beim Menschen direkt messen. Unter anderen haben Bornstein und v. Gartzen diesen Gegenstand näher untersucht. Sie finden (überdies in annähernder Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Untersucher) den Energieverbrauch für jeden Liter willkürlicher Mehrventilation zu 26,8 kleinen Calorien. Wenn man bedenkt, daß bei der Arbeit die Atmungsgröße leicht bis zu 25, mitunter auch bis zu 50 l pro Minute wächst, so ist daraus ersichtlich, daß sich nach Abzug auch dieses Wertes der Wirkungsgrad noch höher gestalten würde.

Beim Pferde haben Zuntz und Hagemann sowohl die Atemarbeit als auch die Zirkulationsarbeit auf Grund besonderer Experimente geschätzt. Sie berechnen auf diese Art, daß der Muskel beim Steigen die in ihm umgesetzte Substanz zu 38,3% verwertet hat (S. 408). Ohne Anbringung dieser Korrektur war der reine Wirkungsgrad 34,3%, doch gilt möglicherweise für das Gehen des Pferdes auf horizontaler und ansteigender Bahn

ähnliches, wie wir oben für den Menschen in Erwägung ziehen mußten, woraus dieser hohe Wert zu erklären wäre.

Das Verhältnis zwischen mechanischer Arbeit und biologischer Energieproduktion im Muskel ist vielfach durch Experimente am ausgeschnittenen Froschmuskel direkt untersucht worden. Obzwar derartige Versuche schon seit ziemlich langer Zeit angestellt werden und obzwar die Methodik sehr ausgebildet ist, haben diese Versuche doch einen merklichen Grad von Unsicherheit. Blix, der kürzlich seine reichen Erfahrungen über derartige Untersuchungen zusammengefaßt hat, sagt (S. 104): „Eines aber steht fest: daß derselbe Muskel bei verschiedenen Versuchen mit gleich starken Reizen gleich großen mechanischen Effekt, aber ganz verschiedene Wärmemengen abgeben kann." Und er bemerkt hierzu noch: „Alle weitgehenden theoretischen Betrachtungen, welche von einem konstanten Verhältnisse zwischen Arbeit und Wärme der Muskelsubstanz ausgehen, verlieren hiermit ihre experimentelle Grundlage." Zwischen einem derartigen überlebenden Muskel und dem Organ im lebenden Körper sind auch so große Unterschiede, daß es begreiflich erscheint, daß solche quantitative Verhältnisse sehr verschieden sind. Jedes überlebende Organ ist als ein absterbendes zu betrachten; das zeigen auch die in neuerer Zeit vielfach angestellten Versuche über die Kohlensäureproduktion überlebender Organe. Ferner ist der ausgeschnittene Muskel aus der Zirkulation ausgeschaltet, arbeitet daher unter wesentlich ungünstigeren Bedingungen. Endlich ist auch die Art der Reizung eine verschiedene. Bürker findet in einer solchen Versuchsreihe, daß die Wärmebildung gleich bleibt, während infolge der Steigerung der Belastung die mechanische Arbeit von 11,4 auf 39 steigt; wir können jedenfalls sagen, daß sich das lebende Tier anders verhält. Dasselbe gilt z. B. von dem Resultate Bürkers, daß der ausgeschnittene Froschmuskel mit steigender Inanspruchnahme immer sparsamer arbeitet, und zwar um so mehr, je ermüdeter er ist. Für derartige Bestimmungen liefern die Untersuchungen am ganzen Menschen oder Tiere brauchbarere Werte als jene am ausgeschnittenen Froschmuskel. Frank, der vor kurzem über die Thermodynamik des Muskels zusammenfassend berichtet hat, kann trotz der zahlreichen derartigen Untersuchungen für die unmittelbare Bestimmung des Wirkungsgrades

nur die Untersuchungen von Fick aus dem Jahre 1877 anführen. Danach wäre der Wirkungsgrad in maximo $\frac{1}{3,5}$, d. i. 28,6%. Es liegt, wie man sieht, diese Größe den auf anderem Wege gefundenen Werten recht nahe. Da aber bei den Bestimmungen am Menschen die organische Arbeit den Energieumsatz vergrößert, so werden wir wohl annehmen dürfen, daß, wenigstens beim Menschen, der Wirkungsgrad für den Muskel allein noch etwas höher ist.

Auch beim Warmblütler hat man sich bemüht, durch direkte Messung am einzelnen (freilich nicht isolierten) Muskel die Wärmeproduktion bei gemessener Arbeit zu ermitteln. Die Versuche von Lukjanow am Hunde sowie die von Chauveau (1) am Pferde verfolgen mit sehr verschiedener Methodik dieses Ziel. Die Resultate dieser etwas längere Zeit zurückliegenden Untersuchungen sind wohl heute auch nicht imstande, glaubbar zu machen, daß der einzelne Muskel nicht einmal 24% der gebildeten Energie in mechanische Arbeit verwandeln könne.

Mit der **Ermüdung** wie mit der **Übung** gehen Änderungen im Energieverbrauch für die gleiche Arbeitsleistung einher, wie schon mehrfach beobachtet worden ist. Doch wollen wir uns in diesem Punkte kurz fassen. Ermüdung steigert den Energieverbrauch für die gleiche Arbeitsleistung. Übung setzt ihn herab. Für die Ermüdung ist das von A. Löwy so erklärt worden, daß der Mensch (oder das Tier), um ermüdete Muskelgruppen zu schonen, unwillkürlich andere minder geeignete zur Arbeit heranzieht. Analog läßt sich das Ersparnis für die Übung deuten. Johannson und Koraen fanden den Ausdruck der Übung darin, daß der Zuwachs des Energiumsatzes der Steigerung der Kontraktionszahl länger proportional bleibt. Daß also die obenerwähnte Gleichung $[CO_2] = q + pN$ bei geübter Versuchsperson für höhern N ihre Gültigkeit beibehält als ohne Übung. Durig fand beim Bergsteigen die Wirkung der Übung im Anfange hauptsächlich darin, daß der Effekt (also die Arbeitsgröße für die Zeiteinheit) wuchs; erst als dieser eine gewisse Höhe erreicht hatte, stieg infolge der Übung der Wirkungsgrad in stärkerem Maße.

Zum Schlusse noch ein kleines Detail, das nicht ohne Interesse sein dürfte. Es ist bekannt, daß im Verlaufe einer

längeren Arbeitsperiode sich anfangs die Qualität der Arbeit bessert. Mit Methoden der experimentellen Psychologie hat diese Erscheinung z. B. Oehrwall beobachtet und hat sie ganz treffend als „Einarbeitung" bezeichnet. Auch mit den Methoden der Stoffwechselphysiologie läßt sich diese Erscheinung in geeigneten Fällen nachweisen. Sie drückt sich hier als eine allmähliche Steigerung des Wirkungsgrades in der ersten Periode der Arbeitszeit aus. Eine derartige Steigerung nahmen Zuntz u. Schumburg und Durig wahr. Auch meine eigenen Versuche zeigen dieses „Einarbeiten", und zwar bei der komplizierteren Art deutlich, während es bei der einfacheren nicht deutlich ausgesprochen ist (S. 16).

Literaturangaben.

Awater: Ergebnisse der Physiol. **3**, 1, 1904.
Berg, Du Bois-Reymond und L. Zuntz: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1904**, Suppl.
Blix: Skand. Arch. f. Physiol. **14**, 1902.
Bornstein und v. Gartzen: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **109**, 1905.
Bornstein und Ott: ebenda **109**, 1905.
Bornstein und Poher: ebenda **95**, 1903.
Bürker: ebenda **109**, 1905.
Chauveau (1) (und Kauffmann): Compt. rend. **105**, 1887.
Chauveau (2): ebenda **123**, 1896.
Chauveau (3) (und Tissot): ebenda **123**, 1896.
Durig: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **123**, 1906.
Fick zitiert nach Frank.
Frank: Ergebnisse d. Physiol. **3**, 2, 1904.
Frentzel und Reach: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **83**, 1901.
Hanriot und Richet: Compt. rend. 105, 1887.
Heinemann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **83**, 1901.
Jendrássik: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1904**, Suppl.
Johannson: Skand. Arch. f. Physiol. **11**, 1901.
Johannson und Koraen (1): ebenda **13**, 1902.
Johannsen und Koraen (2): ebenda **14**, 1902.
Katzenstein: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **49**, 1891.
Lukjanow: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1886**, Suppl.
Oehrwall: Skand. Arch. f. Physiol. **19**, 1907.
Reach: Landwirtschaftl. Jahrbücher **37**, 1908.
Rziha (1): Zeitschr. d. Vereins deutsch. Ing. **1894**.

Rziha (2): Zeitschr. d. österr. Ing.- u. Architektenvereins 1894.
Sondén und Tigerstedt: Skand. Arch. f. Physiol. 6, 1895.
L. Zuntz: Untersuchungen über den Gaswechsel des Radfahrers, Berlin 1899.
Zuntz und Hagemann: Landwirtschaftl. Jahrbücher 27, 1898, Ergänzungsbd.
Zuntz, A. Löwy, F. Müller und Caspari: Höhenklima und Bergwanderungen 1906.
Zuntz und Schumburg: Studien z. einer Physiol. des Marsches. Berlin 1901.

Anwendung der physikalischen Chemie auf physiologische Probleme.

Von

Fritz Weigert.[1])

(Eingegangen am 28. Oktober 1908.)

Bei dem Versuch die bekannten und in der anorganischen Natur durch viele Versuche bestätigten Gesetze der Physik und Chemie auf die Probleme anzuwenden, welche die organisierte Welt fortdauernd dem beobachtenden Geist stellt, wird man bei der Betrachtung einzelner isolierter Erscheinungen wohl mit Recht zu der Ansicht gelangen, daß diese Aufgabe nicht oder vorläufig mit dem Rüstzeug der heutigen Forschung nicht lösbar ist. Denn wenn man an die für das Leben charakteristischen Vorgänge denkt, an die Vererbung, die Entstehung ähnlichen Materials aus der Muttersubstanz, an die willkürlichen und zweckmäßigen Bewegungen, an die Fähigkeit auf Reize in ganz bestimmter Art zu reagieren, und an die unendlich vielen regulatorischen Einrichtungen, welche bezwecken, Eingriffe und Störungen von außen für den Gesamtorganismus unschädlich zu machen, so steht man hier Erscheinungen gegenüber, die so völlig ohne Analogie zu den wohl bekannten Vorgängen in der anorganischen und nicht organisierten Welt stehen, daß der häufig aufgetauchte Gedanke an eine ganz spezifische Lebenskraft nur zu verständlich ist.

Wenn es nun auch schon seit langer Zeit als eine nicht zu bezweifelnde Tatsache gilt, daß die Einführung einer unbekannten Energieform bei den Lebensprozessen unbegründet ist, und daß sich dieselben, ebenso wie alle anderen Erscheinungen

---

[1]) Probevorlesung, gehalten vor der philosophischen Fakultät der Universität Berlin (1. August 1908).

den großen allgemeinen Energiegesetzen unterordnen, so ist der strenge experimentelle Nachweis bei den als charakteristisch für vitale Vorgänge geltenden Erscheinungen wohl bis jetzt noch nicht erbracht, es ist aber wohl nicht ausgeschlossen, daß der Zukunft die Lösung dieser Aufgaben vorbehalten ist, da neue Untersuchungen gelehrt haben, daß auch solche Vorgänge, wie z. B. die Nervenreizung, einer strengen quantitativen experimentellen und theoretischen Behandlung zugänglich sind.

Um jedoch auch schon jetzt prüfen zu können, inwieweit die Gesetze der physikalischen Chemie und der Physik auf physiologische Probleme anwendbar sind, kann man von einer Vereinfachung Gebrauch machen, welche bei der Lösung derartiger Aufgaben wohl stets zum Ziel führt. Man kann das zu untersuchende System so groß oder so klein wählen, daß es mit den heutigen beschränkten experimentellen Hilfsmitteln möglich ist, alle Beeinflussungen, die auf das System von außen ausgeübt werden, oder die es nach außen ausübt, vollkommen zu kontrollieren und die Veränderungen, die es dabei selbst erleidet, in ihrem integralen Charakter zu registrieren. Ein Beispiel für ein solches experimentelles Verfahren ist die Bestimmung der Verbrennungswärme einer organischen Verbindung in einem beliebigen Verbrennungscalorimeter. Hier geht man von der zu verbrennenden Substanz bei gewöhnlicher Temperatur aus und hat am Schluß die Verbrennungsprodukte bei derselben Temperatur. Man erhält auf diese Weise durch Messung der Temperaturerhöhung des Calorimeterwassers die Gesamtenergie, die bei der Verbrennung der organischen Substanz bei Zimmertemperatur auftritt. Alle die verschiedenen Einzelvorgänge, welche bei der Explosion, bei der die Temperatur sehr hoch steigt, auftreten: die Zersetzung in einfachere organische Verbindungen, der eigentliche Verbrennungsprozeß, die Dissoziation und Wiederbildung der Verbrennungsprodukte Kohlendioxyd und Wasser, bei denen stets merkliche Energieänderungen in der einen oder anderen Richtung auftreten, werden einzeln nicht mit berücksichtigt, da nur ihr Integral in der Erwärmung des Wassers der Messung zugänglich ist. Der Wert dieser Wärmemenge ist unabhängig von der Art des Calorimeters und von den Zwischenreaktionen, über die die Verwandlung des Ausgangsproduktes in die Endprodukte erfolgt. So

gelang es Rubner in seinen calorimetrischen Untersuchungen festzustellen, daß der Verbrennungswert von Nahrungsstoffen derselbe ist, wenn man als Calorimeter eine Berthelotsche Bombe, oder wenn der Vorgang der Verbrennung auf dem unendlich viel komplizierteren Wege des Abbaus in den Magendarmkanal, des Wiederaufbaus in den synthetisierenden Organen des Körpers und der schließlichen Spaltung und Verbrennung unter Gewinnung von Wärme und anderer Energieformen geschieht, welche eben als typische Lebenserscheinungen zu betrachten sind. Es war dieser Nachweis dadurch möglich, daß das System, dessen integrale Veränderung untersucht werden sollte, das ganze Versuchstier darstellte, und in einem Calorimeter untersucht wurde, während bekannte Nahrung zugeführt und die Produkte des Stoffwechsels analysiert wurden. Durch die calorimetrische Untersuchung der Nahrungsstoffe und damit eines dem gefundenen Werte äquivalenten Teiles der Lebensvorgänge war die Möglichkeit der Anwendung des ersten Hauptsatzes der mechanischen Wärmetheorie auf biologische Prozesse erwiesen.[1])

Doch auch der zweite Hauptsatz, welcher die Richtung, in der ein chemischer Vorgang verläuft, bedingt, steht mit dem integralen Chemismus des Stoffwechsels im Einklang, da während desselben ein stabilerer Endzustand, als es der Anfangszustand war, erreicht wird, wobei die dabei freiwerdende Energie teilweise in Arbeit und in Wärme umgewandelt wird.

Eine quantitative Prüfung des zweiten Hauptsatzes, wie sie in einem galvanischen Element möglich ist, erscheint bei den hier interessierenden Problemen nicht ausführbar, da dieselbe nur dann denkbar ist, wenn der Vorgang reversibel, also unendlich langsam geleitet wird. Wenn es nun auch wirklich gelänge, einen biologischen Prozeß meßbar zu kompensieren, so würden doch durch den hiermit verknüpftem Stillstand die normalen Lebenserscheinungen, welche ja in einem Ablauf eines Vorgangs bestehen, derartig gestört werden, daß der Wert solcher Versuche in Frage zu stellen ist. Hierin ist gleichzeitig die Bedingung ausgesprochen, daß die Systeme, welche einen lebenden Organismus zusammensetzen, stets in reaktions-

[1]) Von Lavoisier wurden schon 1778 ähnliche Experimente vor Entdeckung der Energiegesetze versucht.

fähigem Zustand sein müssen, so daß von thermodynamischen Gleichgewichts-, also Ruhezuständen nicht gesprochen werden kann. Die äußerliche Konstanz eines Individumms, welche sich nach Ablauf der Wachstumszeit einstellt, ist demnach als ein im wesentlichen stationärer Zustand zu betrachten, der nur dadurch aufrecht erhalten wird, daß von außen durch die Nahrungszuführung stets Energie in dem Maße zugeführt wird, als sie durch den Ablauf der für den Lebensprozeß notwendigen chemischen Vorgänge verbraucht wird. Ein stationärer Zustand ist aber an die Konkurrenz verschiedener Geschwindigkeiten geknüpft, deren Summe = 0 sein muß, und da wir es bei genügender Beschränkung des zu betrachtenden Systems lediglich mit chemischen Vorgängen zu tun haben, so ist es zunächst eine Hauptaufgabe der physikalischen Chemie bei ihrer Betrachtung biologischer Fragen, die chemischen Reaktionsgeschwindigkeiten zu untersuchen, die die einzelnen Prozesse regulieren und die in ihrer Gesamtheit die Erhaltung des stationären Zustandes gewährleisten.

Es wurde auf die für eine derartige Behandlung notwendige Beschränkung des Systems aufmerksam gemacht, und zwar soll es dadurch vermieden werden, die ohnedies schon sehr verwickelte Fragestellung nicht noch weiter zu verwirren. Denn wenn man, wie es ja durchaus logisch ist, danach fragt, woher die Energie, die dem Organismus durch die Nahrung zugeführt wird, stammt, so kommt man dazu, daß dieselbe direkt oder indirekt dem Pflanzenreich entnommen wurde. Hier findet aber in den grünen chlorophyllhaltigen Blättern die Umwandlung der von der Sonne andauernd der Erde zugestrahlten Lichtenergie in die zur Erhaltung des Lebens auf der Erde notwendige chemische Form statt. Der Mechanismus dieser Umwandlung ist jedoch noch unbekannt. Wenn man auch alle diese Erscheinungen in das System hineinbezieht, so kommt man allerdings auch wieder zu einer äußerlich sehr einfachen Beziehung eines stationären Zustandes, welcher sich durch die Konstanz des Sauerstoffgehalts der Atmosphäre dokumentiert. Hieran sind jedoch eine solche ungeheure Anzahl verschiedener Vorgänge mit den verschiedensten Geschwindigkeiten beteiligt, welche mit den mannigfachsten Energieumwandlungen verknüpft sind, bei denen jedoch der Sauerstoffvorrat unserer Erde stationär

bleibt, daß die Lösung eines Spezialproblems dadurch in keiner Weise erleichtert wird.

Versucht man nun die Reaktionsgeschwindigkeiten, welche den Stoffwechsel regeln, etwas näher zu betrachten, so findet man, daß hier die verschiedensten Vorgänge nebeneinander stattfinden ohne sich zu stören. So finden in denselben Zellen häufig gänzlich verschiedene Prozesse, Oxydationen und Reduktionen, Hydrierungen und Wasserentziehungen gleichzeitig statt, und als diejenigen Mittel, durch welche dieselben in den bestimmten für den Stoffwechsel nützlichen Geschwindigkeiten geleitet werden, werden heute im allgemeinen die Fermente angenommen. Hier in diesen Substanzen liegen nun Katalysatoren vor, welche die Fähigkeit besitzen, die Geschwindigkeit einer von selbst verlaufenden Reaktion zu verändern. Das Charakteristische aber in ihrer Wirkungsweise, was sie von gewöhnlichen anorganischen Katalysatoren unterscheidet, liegt in ihrer Spezifität. Es soll hier nicht näher auf diese bekannte Eigenschaft eingegangen werden, für welche nur der Vorgang der alkoholischen Vergärung des Zuckers durch Hefe angeführt sei, sondern blos an die feine Differenzierung erinnert werden, die Emil Fischer treffend durch den Vergleich von Substrat und Ferment mit dem Schloß und dem allein dazu passenden Schlüssel charakterisiert hat.

Die Annahme von Katalysatoren, welche nur die Geschwindigkeit einer Reaktion verändern, deren Richtung thermodynamisch durch die aktuellen Konzentrationen und die Gleichgewichtsbedingungen der Reaktionsteilnehmer allein bedingt ist, scheint nun in ihrer üblichen Anwendung auf biologische Vorgänge nicht immer ausreichend zu sein. Es kommt nämlich im Verlauf der aufeinander folgenden Umwandlungen der als Nahrung eingeführten Stoffe vor, daß die Reaktion von selbst in Richtung zum Gleichgewicht unter Abnahme der freien Energie, an anderen Stellen jedoch in entgegengesetzter Richtung unter Aufspeicherung von Energie verläuft. Der integrale Verlauf findet, wie schon erwähnt, dabei stets in der durch den zweiten Hauptsatz bestimmten Richtung statt, so daß die Entropie des ganzen Systems wächst. Daß jedoch tatsächlich synthetische Vorgänge unter Aufspeicherung von Energie vorkommen, zeigt das schon an-

gedeutete Beispiel des Stoffwechsels. Da z. B. das in den Verdauungstrakt eingeführte artfremde Eiweiß nur in Form seiner mehr oder weniger großen Spaltstücke resorbiert und dann zum arteigenen Eiweiß verarbeitet wird, welches bei seiner weiteren Bahn durch den Körper wieder in niedere Spaltprodukte zerfällt, so muß wenigstens einer dieser Vorgänge als nicht freiwillig verlaufend angenommn werden. Welcher es ist, kann vorläufig nicht ausgesagt werden, und *es bietet sich die sehr wichtige Aufgabe für den Biochemiker, zunächst festzustellen, ob ein im Körper stattfindender Vorgang tatsächlich im Sinne der chemischen Kräfte oder ihnen entgegen verläuft.* Die Verhältnisse liegen vorläufig erst in wenigen Fällen klar, da die hierfür notwendige Ermittelung des thermodynamischen Gleichgewichts der Reaktionsteilnehmer durch den Versuch noch aussichtslos erscheint. Durch das von *Nernst* vor kurzer Zeit eingeführte Wärmetheorem jedoch, dessen Übertragung auf die hier interessierenden Systeme wohl kaum in Zweifel gezogen werden kann, ist es auch ohne direkten Versuch möglich, nur mit thermischen Daten derartige Gleichgewichte zu *berechnen*, mit deren Kenntnis *die Wandlungen der Energie bei der stofflichen Umwandlung der Nahrung zu verfolgen sein werden.*

Während nun die Wirkungsweise der Fermente bei Reaktionen zum Gleichgewicht hin, wenn auch nicht erklärt, so doch verständlich erscheint, so ist der Mechanismus der entgegengesetzt verlaufenden Reaktionen vorläufig noch völlig im Dunkeln. Die Energieübertragung, welche hierbei stattfindet, scheint nun eine besonders wichtige Eigenschaft des lebenden Organismus zu sein. Sie ist mit einer teilweisen Potentialerhöhung zu vergleichen, wobei gleichzeitig natürlich das Gesamtsystem an Arbeitsfähigkeit verliert. Im Laboratorium können wir einen derartigen Vorgang nur unter besonderen Umständen realisieren, z. B. kann man nicht durch Jod Chlor aus Chlorwasserstoffsäure freimachen, da Cl ein höheres elektrochemisches Potential hat als J, dagegen gelingt dieser Reaktion leicht, wenn mehrere Jod-Wasserstoffzellen hintereinander gehalten werden und mit der so gewonnenen elektrischen Energie von hohem Potential eine Salzsäurelösung zersetzt wird. Hier und in anderen Beispielen, welche noch anzuführen wären, ist jedoch

der Erfolg durch die **bestimmte räumliche Ordnung**, in welcher der Vorgang zwangsweise sich abspielt, erreicht.[1]) Es erscheint vielleicht nicht ausgeschlossen, daß bestimmte morphologische Anordnungen in der lebenden Substanz eine derartige Energieübertragung und Potentialerhöhung bezwecken. Ein Beispiel hierfür liegt in dem elektrischen Organ des Zitteraals vor.

Um nun die Wirkungen der uns interessierenden katalysierenden Fermente kennen zu lernen, muß man, um übersichtliche Verhältnisse zu gewinnen, das System möglichst einfach und klein wählen, d. h. man muß die Wirkung einer einzelnen Substanz allein auf eine einzelne Reaktion untersuchen. Wenn man derartige Versuche macht, zeigt sich nun ein sehr deutlicher Unterschied von der Wirkungsweise gewöhnlicher Katalysatoren, welche dieselbe Reaktion, deren Geschwindigkeit vom Ferment vergrößert wird, gleichfalls beschleunigen. Wenn man z. B. ein Glykosid durch Säurezusatz oder durch geringe Erwärmung spaltet, so geht die Reaktion bis zum völligen Verbrauch der Ausgangsprodukte vor sich, da das Gleichgewicht derartiger Reaktionen bei gewöhnlicher Temperatur praktisch ganz auf der Seite der Spaltprodukte liegt (Noyes und Hall). Wenn man dagegen durch Emulsin die Spaltung von Amygdalin vor sich gehen läßt, so hört die Reaktion nach einiger Zeit auf, bevor alles Glucosid zersetzt ist. Welches sind nun die Gründe für diesen Stillstand in der Reaktion? Wenn man für die Reaktionsgeschwindigkeit ganz allgemein die Beziehung

---

[1]) Bei allen hier interessierenden Vorgängen soll von einer Zuführung von Energie in das System von außen, z. B. in Form von Lichtenergie, abgesehen werden, dann ist die Potentialerhöhung an einem Teil des betrachteten Systems natürlich nur dann möglich, wenn an einer anderen Stelle ein Potentialfall stattfindet. Wenn man jedoch den ersten Vorgang für sich betrachtet, so liegt hier ein scheinbarer Widerspruch gegen den zweiten Hauptsatz der Thermodynamik vor, nach welchem von selbst keine Potential- oder Temperaturerhöhung stattfinden sollte. Nun sind aber die Begriffe der Entropie und der Temperatur an die Bedingung der elementaren Unordnung geknüpft (Planck, Theorie der Wärmestrahlung § 132), so daß beim **Vorhandensein einer bestimmten Ordnung** wohl an einzelnen Stellen des Gesamtsystems die beschriebene Potentialerhöhung eintreten kann. Ein weiteres Beispiel hierfür ist u. a. neben der erwähnten Batterie hintereinander geschalteter Elemente, die bekannte temperatursteigernde Wirkung der Thermosäulen.

setzt, daß sie proportional der treibenden Kraft der Reaktion und umgekehrt proportional dem Widerstand verläuft, der sich ihr entgegenstellt, so ist der erste Faktor nur durch die Entfernung des Systems vom Gleichgewicht nach den Gesetzen der Thermodynamik gegeben, der zweite Faktor, der Reaktionswiderstand, kann jedoch durch den Katalysator, in diesem Fall also das Emulsin, geändert werden. Wenn die Reaktion aufhört, ist er unendlich groß, mit anderen Worten, das Emulsin hat seine Wirksamkeit verloren. Dieselbe Erscheinung wurde von Tammann bei der Wirkung von Emulsin auf mehrere Glykoside und außerdem von Invertase auf Rohrzucker beobachtet. Er erklärt diese Ausschaltung der Fermentwirkung durch die Annahme, daß der Katalysator durch die Reaktionsprodukte unwirksam gemacht wird. Hiermit steht im Einklang, daß eine höhere Konzentration des Amygdalins bei konstanter Emulsinmenge die Menge der hydrolysierten Substanz vergrößerte, andrerseits ließ eine nachträgliche Beimengung des Ferments die Reaktion nach eingetretenem Stillstand wieder in Gang kommen. Diese sekundären Einwirkungen der Reaktionsteilnehmer, welche den Mechanismus der Reaktion nicht so erscheinen lassen, wie er nach den meistens sehr einfachen stöchiometrischen Beziehungen zu erwarten ist, finden nun, wie schon erwähnt, bei Verwendung gewöhnlicher Katalysatoren, wie Wasserstoff oder Hydroxylionen, nicht statt, so daß sich in diesen Fällen tatsächlich die aus dem Massenwirkungsgesetz abzuleitenden kinetischen Beziehungen ergeben.

Die Versuche, quantitativ die Einflüsse, welche sich aus der Bildung von Verbindungen des Ferments mit den Endprodukten der Reaktion ergeben, zu berücksichtigen, führten zu komplizierten Formeln, welche in ihren einzelnen Teilen auf dem Massenwirkungsgesetz basierten und auch u. a. bei der Hydrolyse des Salicins durch Emulsin gute Übereinstimmung mit der Beobachtung ergaben. Man kann jedoch wohl kaum sagen, daß mit derartigen mehrkonstantigen Formeln, welche wahrscheinlich in vielen Fällen in befriedigende Übereinstimmung mit der Erfahrung gebracht werden können, ein wesentlicher Fortschritt in der Erkenntnis der Wirkungsweise der Fermente zu erzielen ist, da besonders bei einer etwas anderen Betrachtung der Lösungen, welche wir hier vor uns haben, die Bedingungen,

welche der Anwendung des Massenwirkungsgesetzes zugrunde liegen müssen, nicht in jedem Fall erfüllt zu sein scheinen.[1])

Die Fermentlösungen sind nämlich fast ausschließlich kolloidal, und man muß zunächst die Eigenschaften derartiger Lösungen kennen, ehe man daran gehen kann, sie mit einem neuen Vorgang, dem der Katalyse, zu verknüpfen. Nun findet man unter den kolloidalen Lösungen eine große Anzahl Abstufungen, welche fast eine kontinuierliche Reihe zwischen wahren Lösungen und zweiphasigen Systemen bilden. Letztere stellen sehr feine Suspensionen dar, und eine große Anzahl der bekannten Kolloide scheint, wie durch das Ultramikroskop nachgewiesen wurde, in dieser Form in Lösung zu gehen. Es kann hier nicht möglich sein, die Eigenschaften der Kolloidsubstanzen, welche gerade für die Biologie von der größten Wichtigkeit sind, aufzuzählen. Da nämlich das Eiweiß und sehr viele andere Substanzen, welche die Bausteine des Organismus bilden, zu ihnen gehören, so ist ihr Studium, welches besonders in den letzten Jahren eine außerordentliche Entwicklung genommen hat, eine Grundbedingung zur Erkenntnis aller physiologischen Geschehnisse. Es soll hier nur versucht werden, die zweiphasige Natur der kolloidalen Lösungen bei dem Ablauf der durch Fermentlösungen katalysierten Reaktionen zu berücksichtigen.

Es ist am besten, von möglichst einfachen Fällen auszugehen, und hier bietet die katalytische Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds, welche unter anderen von einem im Blut enthaltenen Ferment, der Hämase, ausgelöst wird, einen sehr anschaulichen Fall. Jedoch nicht nur dieses organische Ferment bewirkt diese Reaktion, sondern auch die durch Lichtbogenzerstäubung unter reinem Wasser erhaltenen feinsten Metallsuspensionen, welche Bredig[2]) wegen ihrer großen Analogien als anorganische Fermente bezeichnete.

Bei der Verwendung kolloidaler Platinlösungen zur Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds liegt ein chemisch wohl definierter Katalysator, das fein verteilte Platin vor. Es ergab sich nun, daß die Reaktionsordnung nicht, wie es nach den

---

[1]) Vgl. u. a. V. Henri, Zeitschr. f. physikal. Chem. 51, 19, 1905.

[2]) Anorganische Fermente, Leipzig 1901, S. 57.

stöchiometrischen Beziehungen der H_2O_2-Zersetzung zu erwarten gewesen wäre, nach der zweiten Ordnung verläuft, sondern die Reaktion ist im wesentlichen monomolekular. Es ist dies nach der von Nernst entwickelten Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit im heterogenen System wohl zu verstehen (Bredig). Denn wenn die eigentliche Reaktion an der Oberfläche der einzelnen Platinteilchen so schnell verläuft, daß die Lösung dort an Wasserstoffsuperoxyd verarmt, so ist der Fortgang der Zersetzung nur durch die langsame Geschwindigkeit der Nachdiffusion geregelt, welche der Konzentration proportional vor sich geht, so daß die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante einer monomolekularen Reaktion berechnet werden kann. Man mißt demnach lediglich Diffusionsgeschwindigkeiten und die Anwendung des Guldberg-Waageschen Massenwirkungsgesetzes auf einen derartigen Reaktionsverlauf, hat bei Berücksichtigung seiner kinetischen Ableitung gar keinen Sinn.

Aber noch andere Vorgänge, welche für derartige feine Suspensionen charakteristisch sind, können die Geschwindigkeit des gemessenen Vorganges beeinflussen. Die einzelnen Teilchen befinden sich in einer ständigen Bewegung, die unter dem Namen der Brownschen Molekularbewegung bekannt ist und die gerade in neuerer Zeit durch die Schwierigkeit ihrer Erklärung unter Verwendung des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik im Vordergrund der Diskussion steht.[1]) Durch diese Eigenbewegung werden die Flüssigkeitsteilchen um ein Platinpartikel in steter Konvektion gehalten, wodurch in einer Art von Rührung die Diffusion des Wasserstoffsuperoxyds zur Platinoberfläche erleichtert wird. Da die Intensität dieser kleinen Bewegungen durch die innere Reibung des Mediums in starker Weise beeinflußt wird, so hat letztere indirekt auch

[1]) Es liegen hier in der Tat in mikroskopischen Dimensionen geordnete Vorgänge vor (vgl. Anm. S. 464). Wenn man jedoch das kolloidale System groß genug nimmt, so enthält es wieder zahlreiche unkontrollierbare Bestandteile, so daß der zweite Hauptsatz der Thermodynamik völlige Gültigkeit beansprucht. Da nun die einzelnen im Organismus vorkommenden Systeme wohl sicher in diesem Sinne als groß zu betrachten sind, so scheint kaum, daß die Brownsche Molekularbewegung bei den früher erwähnten Potentialverschiebungen wesentlich beteiligt ist.

einen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Wasserstoffsuperoxydzersetzung, was experimentell nachgewiesen werden konnte. (Bredig).

Die bei der katalytischen Wirkung des einfachen Platinsols beobachteten Erscheinungen finden sich nun bei der erwähnten Hämase und bei den verschiedenen ebenso wirkenden Katalasen wieder, welche gleichfalls in kolloidalem Zustand im Wasser gelöst sind, so daß auch in diesen Fällen äußerlich ein einfacher Reaktionsverlauf vorgetäuscht ist, welcher durch die ganzen bei mikroheterogenen Katalysen auftretenden einander superponierender Einflüsse der Diffusion, Rührung, inneren Reibung zustande kommt, zu denen sich dann wahrscheinlich auch noch Vorgänge gesellen, welche durch die Erscheinungen der Adsorption an der in feiner Verteilung befindlichen großen Oberfläche des heterogenen Katalysators verursacht sind.

Wir sehen demnach, daß die Kinetik der Fermentreaktion nur in ganz wenigen einfach und durchsichtig liegenden Fällen, wie eben bei der H_2O_2-Zersetzung, theoretisch anzufassen ist, und in anderen komplizierteren Fällen wohl besser durch eine Formel darzustellen wäre, die schon von Anfang an als empirisch zu kennzeichnen ist. Tatsächlich ist nun auch der Verlauf in vielen Fällen, vom Standpunkt der Reaktionsgleichungen aus betrachtet, ein unerwarteter, im wesentlichen aber auffallend einfacher. So gibt es eine Reihe von Enzymreaktionen, welche bei konstanter Fermentmenge über ein ziemlich beträchtliches Konzentrationsintervall des Substrates stets mit derselben Geschwindigkeit verlaufen.

Die Inversion des Rohrzuckers durch Invertase findet zwischen 5 und 18 $^0/_0$ unabhängig von der Konzentration statt. Auch die Hydrolyse der Stärke durch verschiedene Diastasen und Pankreas geschieht besonders bei konzentrierten Lösungen innerhalb eines beträchtlichen Intervalls mit konstanter Geschwindigkeit, jedoch ist die Minimalkonzentration der Stärke, bei der diese Konstanz erreicht ist, bei den verschiedenen Fermenten etwas verschieden. Sehr interessant ist auch der Befund, daß die alkoholische Gärung der Glucose durch Hefe oder durch Preßsaft praktisch unabhängig von der Zuckerkonzentration verläuft. Die Erklärung dieser Vorgänge ist einfach. Es wird angenommen, daß die Katalyse nicht eine

einfache Kontaktkatalyse ist, sondern daß sich beim Vermischen von Stärkelösungen beispielsweise mit Malzdiastnse eine Verbindung zwischen beiden bildet, welche sich unter Entstehung des hydrolysierten Produktes und der Diastase wieder zersetzt. Wenn nun die Stärke in großem Überschuß vorhanden ist, und wenn die Zersetzung der Verbindung langsam gegenüber ihrer Bildung aus Stärke und Diastase verläuft, so mißt man nur die Geschwindigkeit des Zersetzungsvorganges, und da die Konzentration der Verbindung unter den gewählten Bedingungen annähernd konstant ist, so verläuft auch die gemessene Hydrolyse stets mit gleicher Geschwindigkeit. Anders wird es erst, wenn die Stärkekonzentration ungefähr der des Fermentes äquivalent wird. In diesem Fall kann ein Reaktionsverlauf resultieren, der äußerlich einer monomolekularen Reaktion ähnelt, welche natürlich nur durch das gleichzeitige Stattfinden der verschiedenen Vorgänge vorgetäuscht ist.

Es ist von Interesse, daß neben den hier kurz angedeuteten Fermentreaktionen die photochemischen, die einzigen Reaktionen sind, deren qualitativer Verlauf und deren Geschwindigkeit bei ihrer Behandlung mit den Formeln des Massenwirkungsgesetzes ähnliche Anomalien zeigen. Dies gilt ganz besonders für die katalytischen Lichtreaktionen. Sie sind nicht nur deutlich spezifisch und bewirken, daß ein Vorgang im Licht sich glatt abspielt, der im Dunkeln nur auf Umwegen zu leiten wäre, wie an zahlreichen Beispielen der organischen Chemie von Ciamician und Silber und kürzlich bei besonders physiologisch interessanten Prozessen von Neuberg (bei Verwendung eines Sensibilisators) gezeigt wurde —, sondern auch der quantitative Verlauf der wenigen bis jetzt gemessenen katalytischen Lichtreaktionen läßt einen Vergleich mit den Fermentwirkungen zu. Es hat den Anschein, als ob die wesentlichen Ursachen für den analogen äußeren chemischen Verlauf in beiden Fällen nicht so sehr voneinander verschieden sind,[1]) und das Studium der sicher einfacheren und durchsichtigeren Lichtreaktionen läßt

[1]) So konnte ich wahrscheinlich machen, daß eine Reihe von Lichtreaktionen gewöhnliche chemische Vorgänge sind, die durch einen im Lichte gebildeten heterogenen Katalysator beschleunigt werden, den man vielleicht als ein „Lichtferment“ bezeichnen kann.

vielleicht einen Rückschluß auf die Reaktionskinetik der Fermentwirkungen später einmal zu.

Der bis jetzt durchgeführte Vergleich der Fermente mit den gewöhnlichen Katalysatoren scheint, wenigstens was ihre Eigenschaft als Reaktionsbeschleuniger betrifft, richtig zu sein. Es ist jedoch noch eine andere Prüfung möglich, welche sich aus der Theorie der Katalysatoren ergibt. Da die Gleichgewichtkonstante der Reaktion nicht durch die Anwesenheit des Beschleunigers geändert werden darf, so folgt, daß der Katalysator die Fähigkeit haben muß, beide inversen Reaktionen in ihrer Geschwindigkeit zu beeinflussen. Diese für gewöhnliche Katalysatoren bestätigte Tatsache konnte nun auch in neuerer Zeit für einige Fermente nachgewiesen werden. Solche sogenannte Fermentsynthesen wurden u.a. bei einigen Kohlenhydraten beobachtet. So konnte in einer konzentrierten Lösung von Glucose durch Hefemaltase eine Drehungsänderung bewirkt werden, welche durch die Bildung eines Disaccharids verursacht war (Croft Hill). Es war dieses Disaccharid aber nicht die erwartete Maltose, welche durch Maltase in Glucose gespalten werden kann, sondern ein isomerer Zucker, die Isomaltose (Emmerling). Andererseits wird durch Emulsin die Isomaltose in zwei Moleküle Glucose gespalten, diese dagegen werden durch das Ferment zur Maltose vereinigt (Armstrong). Es ergeben sich hier also, trotzdem die synthetisierende Wirkungsweise der Fermente ja erwiesen ist, doch sehr verwickelte Verhältnisse, die noch der Erklärung harren. Wasserstoffionen verhalten sich normal, da sie sowohl beide Disaccharide in Glucose spalten, als auch die letztere wieder in ein Gemisch der beiden Zucker überzuführen vermögen. Von anderen Kohlenhydratsynthesen sei nur noch die Bildung der Isolactose aus Glucose und Galactose erwähnt (E. Fischer und Armstrong), während der durch dieses Enzym spaltbare Zucker die Maltose ist. Es liegen also auch hier ähnliche Verhältnisse wie bei dem letzten Beispiel vor und es wird wieder ein Isomeres gebildet, welches das synthetisierende Ferment selbst nicht zu spalten vermag.

Eine wahre reversible Fermentkatalyse gelang eigentlich nur in einem Fall, bei der Spaltung des Amygdalins durch Maltase in ein Molekül Glucose und Mandelsäurenitrilglucosid und bei der Wiedervereinigung der Spaltprodukte zum Amygdalin. (Emmerling.)

Wenngleich diese Synthesen vom Standpunkt der Fermentwirkung sehr interessant sind, so scheint es dennoch kaum, daß sie bei den im Anfang erwähnten synthetischen Prozessen, die sicherlich im Körper an vielen Stellen stattfinden, wesentlich mitbeteiligt sind. Hierbei wird nämlich das System in einen reaktionsfähigen Zustand gebracht, während bei den beschriebenen Fermentsynthesen dasselbe unter Abnahme der freien Energie dem Gleichgewicht zustrebt, und dieses liegt wohl in den meisten Fällen praktisch vollständig auf Seite der hydrolysierten Produkte. Es wird dies deutlich, wenn man die hydrolytischen Spaltungen als Disoziationsvorgänge betrachtet, die mit einer geringen Wärmetönung und unter Vergrößerung des osmotischen Drucks verlaufen. Bei den im Organismus vorhandenen verdünnten Lösungen findet die Reaktions demnach praktisch irreversibel in der erwähnten Richtung statt. Der Nernstsche Wärmesatz läßt diese Verhältnisse vorhersehen.

Die Anwendung der chemischen Kinetik auf physiologische Prozesse besteht nach dem bisher Gesagten im wesentlichen in dem Studium der Wirkung der Fermente, in denen man die Hemmungen und Auslösungen sieht, die in der komplizierten Maschinerie des lebenden Organismus die chemischen Reaktionen derartig leiten, daß sie bei dem nahezu isothermen Verlauf in zweckmäßiger Weise teilweise in Arbeit, teilweise in die zur Erhaltung der Körpertemperatur nötige Wärme umgesetzt werden. Wie die am meisten interessierende Umwandlung in nutzbare Arbeit geschieht, ist vorläufig unbekannt. Im Laboratorium sind für eine isotherme Vernutzung chemischer Energie wohl nur die galvanischen Zellen in Betracht zu ziehen. Ein ähnlicher Vorgang scheint jedoch im Organismus nicht stattzufinden, da die sich umsetzenden Substanzen im wesentlichen Nichtelektrolyte sind. Daß osmotische Energieformen in Betracht kommen können, scheint dagegen sehr wahrscheinlich zu sein, und zwar sind durch zweckmäßige Verteilung beträchtliche Kraftäußerungen zu erzielen, wie dies bei den Reizbewegungen einiger Pflanzen von Pfeffer nachgewiesen wurde. Ich will mich hier auf diese kurze Andeutung der osmotischen Einflüsse bei physiologischen Prozessen beschränken, trotzdem ihre die Besprechung derselben wegen Wichtigkeit und weiterer Verbreitung, ebenso wie aus historischen Rücksichten bei jeder aus-

führlichen Behandlung des Gegenstands dieses Vortrags die erste Stelle zu beanspruchen hätten.

Alle die hier besprochenen chemischen Reaktionsgeschwindigkeiten sind relativ klein, sie verlaufen in flüssigen Systemen, und die Fermente erstrecken ihren Einfluß auf nur kleine Gebiete. Es scheint jedoch nicht möglich zu sein, nur mit chemischen Reaktionsgeschwindigkeiten auch die Fortpflanzung von Reizungen über größere Strecken, z. B. über die Längenausdehnung eines Nerven zu erklären; hierzu wurden Vergleiche mit Explosionserscheinungen herbeigezogen oder eine sich von Schicht zu Schicht fortpflanzende Autokatalyse. Doch die großen Fortpflanzungsgeschwindigkeiten der Explosionen finden nur ihre Erklärung in einer starken Erhöhung der Temperatur des Reaktionsgemisches, welche natürlich im Organismus niemals angenommen werden dürfen, und die isothermen chemischen Fortpflanzungsgeschwindigkeiten belaufen sich, da hier stets langsame Diffussionserscheinungen mitspielen, auf nicht mehr als wenige Centimeter pro Stunde, während die Fortpflanzung eines Reizes in einem Nerv mit mehr als 150 km Geschwindigkeit pro Stunde, also ca. 10 Millionen mal schneller geschieht. Außerdem würde eine geringe Steigerung der chemischen Fortpflanzungsgeschwindigkeit eine derartige Instabilität des reagierenden Systems voraussetzen, daß eine schnelle Regenerierung desselben, die doch von einem häufiger zu benutzenden Nerv zu verlangen wäre, kaum denkbar erscheint.

Für dieGeschwindigkeit der Leitung der Nervenreizung besitzen wir demnach noch keine ausreichende physikalische und chemische Erklärung; über die Erscheinung selbst sind jedoch in neuerer Zeit von Nernst einige wichtige Versuche und Betrachtungen angestellt worden. Nernst untersuchte die Reizschwelle bei verschiedenen elektrischen Reizungen und setzte sie in Beziehung zu der Stromstärke und der Dauer des Stromes. Die Annahmen, welche den Versuchen zugrunde lagen, waren die, daß die Nervenreizung eintritt, wenn an der Grenzfläche des Protoplasmas der Zellen eine bestimmte Konzentrationsdifferenz erreicht oder überschritten wird. Wenn man den Nerven als Teil einer Strombahn nimmt, so stellt die Plasmahaut einfach ein dazwischengeschaltetes von der Nervsubstanz verschiedenes Lösungsmittel dar, mit verschiedenen Eigenschaften für die

Beweglichkeit der Ionen. An der Trennungsschicht eines solchen zweiten Mediumswerden durch einen hindurchgeschickten Strom Ionenkonzentrationsdifferenzen hervorgebracht, durch welche eben bei Erreichung eines Grenzwertes die Reizwirkung verursacht werden kann. Für einfache Verhältnisse wurden nun von Nernst die Beziehungen der Stromintensität und der Dauer der Stromwirkung zu den dadurch verursachten Konzentrationsdifferenzen mathematisch unter Berücksichtigung der Diffusion der Ionen entwickelt, und die Formeln gehen für bestimmte konstante Grenzbedingungen in sehr einfache Ausdrücke über. Dieselben besagen, daß das Produkt aus der Stärke des Stromes und der Quadratwurzel aus seiner Dauer eine Konstante ist. Diese Dauer ist jedoch umgekehrt proportional der Frequenz einer Wechselstrommaschine oder bei einer kurzdauernden Kondensatorentladung direkt proportional der Kapazität des Kondensators. Obgleich nun in einem Nerv, wenn man ihn als Teil eines Widerstandes in einen Stromkreis einschaltet, die einfachen Bedingungen, welche einer mathematischen Behandlung zugänglich sind, nur zum Teil erfüllt sind, konnte dennoch das für letztere abgeleitete einfache Quadratwurzelgesetz in einem sehr großen Intervall bestätigt werden. Es wird hierdurch unter anderem eine physikalische Erklärung dafür erbracht, daß die Reizung eines Nerven mit Wechselstrom von sehr hoher Frequenz, wie er in den Teslaströmen vorliegt, überhaupt nicht oder erst bei sehr hohen Stromintensitäten eintritt.

Interessant sind nun hier, wie bei jeder Naturerscheinung, die Grenzen der Gültigkeit der erwähnten einfachen Beziehung. Sowohl bei lang andauernden Strömen als auch wahrscheinlich bei ungeheuer großer Wechselzahl finden Abweichungen statt, welche in beiden Fällen wohl dieselbe Ursache haben, daß sich neue Erscheinungen mit eigenen, von anderen Variabeln abhängigen Geschwindigkeiten über die von außen willkürlich veränderlichen Stromwirkungen überlagern, und zwar sind es wahrscheinlich in beiden Fällen chemische Reaktionsgeschwindigkeiten. Bei lange dauernden Strömen sucht der Organismus die Reizung durch Akkommodationsvorgänge zu paralysieren, und außerdem ist offenbar der Vorgang, der uns die Reizung durch Zuckungen der Muskel sichtbar macht, ein chemischer. Wenn die Dauer des Reizes bei den sehr großen

Wechselzahlen eine zu kleine ist, so hat der letzte Vorgang nicht die Zeit einzusetzen, und das einfache Gesetz wird scheinbar nicht bestätigt. Hier hat man es nun in der Hand, durch Veränderung der Geschwindigkeit der beiden erwähnten chemischen Vorgänge diese Annahmen wenigstens qualitativ zu prüfen (Nernst). So läßt sich voraussehen und nachweisen, daß durch Temperaturerhöhung die Gültigkeitsgrenzen des Quadratwurzelgesetzes verschoben werden.

Es wurde schon im Anfang auf diese Versuche hingewiesen, durch welche die Möglichkeit gezeigt wurde, mit dem Rüstzeug der reinen Mathematik, Physik und Chemie für eine Empfindung, also eine charakteristische Erscheinung des Lebens, die Abhängigkeit von äußeren Variabeln quantitativ zu untersuchen. Bei anderen typischen Lebensprozessen, z. B. den regulatorischen, ist dies noch nicht, wenigstens noch nicht auf einfache Weise erreicht. Zu diesen Vorgängen gehört unter anderen die Fähigkeit des geschädigten Organismus, Schutzstoffe gegen eingeführte Fremdkörper und Gifte zu bilden (Ehrlich). Wir haben sogar hier in den Immunitätsreaktionen ein Gebiet der Biologie vor uns, welches durch seine vielseitigen Analogien mit reinen anorganisch chemischen Reaktionen den Chemiker und physikalischen Chemiker direkt zur Übertragung der aus den Reagensglasversuchen ihm wohlbekannten Gesetze auf den lebenden Organismus außerordentlich lockt. Sind doch die Absättigungsreaktionen der Toxine und Antitoxine direkt der Neutralisation von Säure und Basis vergleichbar. Und auch die verwickelteren Vorgänge, wo zur Vereinigung der beiden Hauptsubstanzen irgendwelche Bindekörper, die Amboceptoren, notwendig sind, erinnern direkt an die Formelbilder bei der Synthese komplizierter organischer Substanzen. Die Vergleichsmöglichkeit hört jedoch auf, sowie man die Spezifität dieser biologischen Reaktionen betrachtet. Und vielleicht liegt u. a. in dieser Eigenschaft, welche im chemischen Laboratorium keine einfache Analogie hat, der Grund, daß die bisher versuchte Übertragung der einfachen Gesetze der chemischen Statik und Kinetik auf die Immunitätsreaktionen wohl noch nicht als vollständig überzeugend anzusehen ist. Auf einen analogen Fall wurde ja schon bei der Besprechung der reversibeln Fermentreaktionen aufmerksam gemacht.

Es wurde in der vorstehenden kurzen Betrachtung versucht, chemische und physikalische Tatsachen zur Erklärung einiger physiologischer und biologischer Vorgänge heranzuziehen. Ich konnte mich hierfür bei einer Reihe von Erscheinungen, besonders den Geschwindigkeitsphänomenen chemischer Reaktionen auf exakte Experimente stützen, bei anderen, besonders bei der Frage nach den Wandlungen der Energie in einem lebenden Organismus ist man nur auf Vermutungen angewiesen, und Zweifel über die ausnahmslose Gültigkeit des Carnotschen Satzes sind nach Helmhotz[1]) hier wohl am Platze, welcher die merkwürdigen Vorgänge auf folgende Weise zu erklären sucht: „Es wäre prinzipiell durchaus nicht unmöglich, daß in den organischen[2]) Körpern auch Membransiebe vorkommen, durch welche nur Atome, die in der einen Richtung sich bewegen, hindurchgehen können, während die Bewegung nach der anderen Seite durch eine ventilartige Vorrichtung aufgehalten werden. Die Atome, die von der einen Seite an eine solche Membran stoßend, durchgelassen werden, erteilen der jenseitigen Masse ein Bewegungsmoment in einer bestimmten Richtung und vermehren dasselbe für dauernd. Es geht nicht verloren, da keine Atome ihnen entgegen durch die Membran durchgehen können. Wenn dies der Fall wäre, so würde damit die Wärmebewegung wieder geordnet und eine Durchbrechung des Carnotschen Gesetzes möglich.“

Solche gerichtet halbdurchlässigen Wände sind nun tatsächlich aufgefunden worden, jedoch nur im lebenden Organismus. (Galeotti, Bayliss). Sie bilden ein neues großes Problem für die Behandlung biologischer Fragen mit den Mitteln der physikalischen Chemie. Ob wir uns nun mit der Beschreibung derartiger Erscheinungen begnügen müssen, oder ob wir imstande sein werden mit unseren erweiterten Kenntnissen der Gesetze, welche die unbelebte Welt beherrschen, sie wirklich zu erklären, bleibt der experimentellen Forschung der Zukunft vorbehalten.

---

[1]) Vorlesungen über die Theorie der Wärme, S. 260.

[2]) Helmholtz meint organisierte Körper.

Untersuchungen über den Blutzucker.

IV.

Die Methode der osmotischen Kompensation.

Von

Leonor Michaelis und Peter Rona.

(Aus dem biochemischen Laboratorium des städt. Krankenhauses am Urban in Berlin.)

(Eingegangen am 29. Oktober 1908.)

Als wir vor einiger Zeit eine Methode zur Bestimmung des Zuckers im Blute beschrieben, wiesen wir schon darauf hin, daß diese Methode geeignet sei, einen gewissen Aufschluß über die Natur des Blutzuckers zu geben. Es handelt sich da um die alte Frage, ob der im Blute stets nachweisbare Traubenzucker in Form von gewöhnlichem, gelöstem Zucker oder in irgendeiner gebundenen Form vorhanden sei. Diese hypothetische Form des Zuckers pflegt man heute als „kolloidal gebundenen" Zucker zu bezeichnen, womit zum Ausdruck gebracht sein soll, daß dieser in Frage stehende Zucker an die Kolloide des Serums, die Eiweißkörper, zu irgendeinem festeren oder lockeren Komplex gebunden sei, derart, daß er dadurch nicht mehr die physikalisch-chemischen Eigenschaften des gewöhnlichen gelösten Zuckers hat. Zu den Gründen, die die Annahme eines solchen modifizierten Zuckers als wünschenswert erscheinen ließen, gehört die Überlegung, daß diese Annahme uns die so rätselhafte Impermeabilität der Niere für den im Blute stets vorhandenen Zucker plausibel machen kann. Deshalb ist ein exakter Beweis für oder gegen die kolloidale Natur des Blutzuckers von außerordentlicher prinzipieller Wichtigkeit für viele Fragen der Physiologie, und die Lücke, die die bisherige un-

vollkommene Kenntnis der Verhältnisse ließ, wurde allgemein empfunden.

Die von uns angegebene Methode oder vielmehr Methodenreihe zur Bestimmung des Zuckers beruht nun darauf, daß sämtliche Kolloide des Serums durch Adsorption entfernt werden und der in der kolloidfreien Lösung zurückbleibende Zucker nach der polarimetrischen oder titrimetrischen Methode bestimmt wird. Alle Kolloide tragen eine elektrische Ladung, und sie werden durchgehends von elektrisch entgegengesetzt geladenen Kolloiden oder pulverigen Adsorbenzien adsorbiert. Wofern man als Adsorbenzien derartige Stoffe wählt, die chemisch indifferente Stoffe überhaupt nicht adsorbieren und die elektropositiven oder negativen Körper nachweislich nur dem Sinn der Ladung gemäß adsorbieren, kann man eine etwaige Verschiedenheit des Zuckergehaltes des durch elektropositive und des durch elektronegative Adsorbenzien enteiweißten Blutes sowie eine Verschiedenheit des durch Adsorption und des durch die älteren Methoden enteiweißten Blutes mit einiger Wahrscheinlichkeit für die Frage nach der kolloidalen Natur des Blutzuckers verwerten. Unsere Untersuchungen, bei welchen wir in Parallelversuchen einmal das elektronegative Kaolin, ein zweites Mal das elektropositive Eisenhydroxyd als Enteiweißungsmittel benutzten, ergaben, daß sich ein Anhaltspunkt für das Vorhandensein eines kolloidalen Zuckers im Blute nicht ergibt.

Dennoch schien es uns notwendig, diese wichtige Frage auf direkterem und eindeutigerem Wege anzugreifen.

Die bisherigen Beweise für die freie Natur des Blutzuckers beruhen auf dem Nachweis der Diffusibilität desselben.[1]) Asher, der frisches, zuckerhaltiges Blut gegen Blut diffundieren ließ, welches durch Vergärung mit Hefe zuckerfrei gemacht worden war, schloß aus dem Vorhandensein einer Diffusion auf die einfache, nicht kolloidale Beschaffenheit des Blutzuckers.

Abgesehen von dem Einwand, der gegen die Versuchsanordnung gemacht wurde,[2]) läßt sich aber ein Bedenken gegen die Lösung des Problems auf diesem Wege überhaupt erheben.

---

[1]) Vgl. L. Asher und R. Rosenfeld, diese Zeitschr. 3, 335, 1907.

[2]) Vgl. E. Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol. 117, 217. — P. Mayer, diese Zeitschr. 4, 545, 1907.

Wenn man die Möglichkeit im Auge behält, daß kolloidaler, nicht diffusibler Zucker im Blute ist, und wenn man ferner die Wahrscheinlichkeit berücksichtigt, daß der Zucker des Blutes zum mindesten teilweise in freiem Zustande ist, so legt die Vereinigung dieser beiden Gedanken die Möglichkeit nahe, daß zwischen freiem und gebundenem Zucker ein chemisches Gleichgewicht besteht. Wenn nun bei einer Versuchsanordnung zunächst der freie Anteil des Zuckers wegdiffundiert, so wird sich unter der gedachten Voraussetzung aus dem gebundenen Zucker freier bilden und auf diese Weise der gesamte Zucker als diffusibel erscheinen, obwohl er es erst im Verlaufe des Versuches und durch die Versuchsanordnung wird. Die Unzulänglichkeit der Methode beruht demnach darauf, daß der Versuch ein etwa bestehendes Gleichgewicht verschiebt.

Wir suchten daher den Versuch so einzurichten, daß jede Möglichkeit der Verschiebung der Verhältnisse ausgeschlossen ist. Wir stellten uns die Aufgabe, den osmotischen Druck des freien Zuckers im Blute zu messen, ohne aber eine Osmose eintreten zu lassen.

Das war nun theoretisch in folgender Weise möglich. Frisches Blut mußte gegen eine isotonische Salzlösung diffundieren, welcher eine kleine Menge Zucker zugesetzt war, und zwar mußten derartiger Versuche mit verschiedenen Proben des gleichen Blutes eine ganze Reihe aufgestellt werden, indem unter sonst gleichen Verhältnissen nur die Konzentration des der Salzlösung zugefügten Zuckers variiert wurde. Wenn nun nach 24 Stunden der Zuckergehalt dieser Salzlösung wiederbestimmt wurde, so mußte in allen Fällen eine Änderung des Zuckergehalts eingetreten sein, bald eine Zunahme, bald eine Abnahme, ausgenommen bei demjenigen Versuch, wo die Konzentration des zugesetzten Zuckers gleich der des freien, diffusiblen Zuckers im Blute war. Diejenige Konzentration des Zuckers, welche bei der Dialyse gegen Blut keine Veränderung ihres Zuckergehaltes erfährt, zeigt uns direkt die Konzentration bzw. den osmotischen Druck des freien Zuckers im Blut an und bietet gleichzeitig Gewähr, daß eine Diffusion dieses Zuckers aus dem Blute heraus nicht stattgefunden hat, daß also auch keine Verschiebung des gedachten Gleichgewichts eingetreten ist. Wir

messen also den osmotischen Partialdruck des Zuckers im Blute, indem wir ihn kompensieren.

Gleichzeitig und zwar sofort nach der Blutentnahme wird mit einer anderen Probe desselben Blutes eine Zuckerbestimmung gemacht. Gibt diese Bestimmung nun einen Wert, der mit dem mittels der „Kompensationsmethode" gewonnenen übereinstimmt, so muß der direkt bestimmte Blutzucker ein freier (nicht während der Manipulation frei gewordener), osmotisch wirksamer Zucker sein. Der Versuch ist also geeignet, über die Natur des direkt bestimmbaren Zuckers Aufschluß zu geben. Die Zuckerbestimmung wurde nach der von uns früher angegebenen Methode mit kolloidalem Eisenhydroxyd gemacht, von der wir erwiesen haben, daß sie dieselben Resultate liefert wie irgendeine der vordem üblichen, z. B. der Abelesschen, und dabei sehr wesentlich einfacher und schneller arbeitet. Daß wir von den früher von uns angegebenen Methoden gerade die „Eisenmethode" wählten, hat seinen Grund darin, daß hierbei auch die Farbstoffe des Blutes und des Plasmas so vollständig entfernt werden, daß die enteiweißte Flüssigkeit, auf fast das Zehnfache des ursprünglichen Blutvolumens eingeengt, noch leicht die polarimetrische Bestimmung im 20 cm-Rohr gestattet, so daß die erhaltenen Drehungswinkel in der Regel größer als 1 Grad sind.

Die Ausführung der „Eisenmethode" gestaltet sich folgendermaßen[1]):

50 ccm Blutserum oder Plasma werden auf das 12 bis 14fache mit destilliertem Wasser verdünnt, das Volumen genau notiert und 40 ccm Ferrum oxyd. dial. tropfenweise, unter lebhaftem Umschütteln hinzugefügt. Damit ist das Enteiweißen vollendet.[2]) Das wasserklare, eiweiß- und eisenfreie Filtrat, dessen Volumen wieder genau festgestellt werden muß, wird schwach mit Essigsäure angesäuert, auf dem Wasserbad vorsichtig auf wenige (4 bis 6) ccm eingeengt und der Zucker polarimetrisch bestimmt. Zu unseren Bestimmungen benutzten wir ein sehr dickwandiges Polarisationsrohr von 189,4 mm Länge und nur ca. 5 ccm Inhalt. Wir bedienten uns eines sehr empfindlichen Polarisationsapparates von Schmidt & Haensch mit dreiteiligem Gesichtsfeld.

Die Ausführung der „osmotischen Kompensationsmethode" ist ebenfalls sehr einfach:

---

[1]) Vgl. diese Zeitschrift 7, 329, 1908.

[2]) Die genaue Vorschrift für das Gesamtblut siehe diese Zeitschrift 13, 121, 1908.

Ein Glaszylinder von etwa 300 ccm Inhalt wird mit 20 bis 45 ccm einer Lösung von 0,95 % ClNa, 0,03 % FlNa und einer wechselnden aber sehr genau bestimmten Menge von Traubenzucker versetzt, in den verschiedenen Versuchen einer Reihe gewöhnlich mit 0,2, 0,1, 0,075, 0,05 % Zucker. Dann wird in diesen Glaszylinder eine sogenannte „Fischblase" hineingehängt und diese mit so viel ganz frischem, mit 0,03 % FNa versetztem Blute gefüllt, daß das Flüssigkeitsniveau innerhalb und außerhalb der dialysierenden Membran gleich hoch ist. Es ist vorteilhaft, den Versuch so einzurichten, daß die Blutmenge die Menge der Außenflüssigkeit merklich übertrifft; die durch ein gegebenes osmotisches Druckgefälle außen und innen hervorgerufene Veränderung des Zuckergehaltes in der Außenflüssigkeit ist um so beträchtlicher, je mehr die Innenflüssigkeit die Außenflüssigkeit an Menge übertrifft. Der Zylinder mit eingehängtem Dialysierschlauch wird durch einen Korken, in den der Dialysierschlauch eingeklemmt wird, luftdicht verschlossen, 24 Stunden in den Eisschrank gesetzt und dann nach Herausnahme des Dialysierschlauches die Konzentration der Außenflüssigkeit an Zucker bestimmt. Zu diesem Zwecke wird eine möglichst große, genau abgemessene Menge dieser Flüssigkeit nach Zusatz von ein wenig Essigsäure auf dem Wasserbad vorsichtig bis auf ein Volumen von etwa 4 ccm eingedampft, in einen kleinen Meßzylinder unter Nachwaschen bis zur Erreichung eines genau abzulesenden Volumens von 6 bis 7 ccm eingefüllt und diese Flüssigkeit der polarimetrischen Zuckerbestimmung unterworfen.

Es folgen hier zunächst einige Kontrollbestimmungen, welche zeigen, daß direkt durch Verdünnen hergestellte Zuckerlösungen ähnlicher hoher Verdünnung aufs genaueste durch diese Methode bestimmt werden können. Über die zu erwartende Genauigkeit der Bestimmung gibt folgende Überlegung Auskunft. Die einzelnen Ablesungen differieren in ungünstigen Fällen um höchstens 0,05° voneinander (meistens nur 0,01 bis 0,03°). Es ist also anzunehmen, daß ein Mittelwert aus 6 Einzelablesungen einen höchstens $\pm$ 0,025° von dem wahren Werte entfernten Wert liefert. Da im Durchschnitt der ganze abgelesene Drehungswinkel mehr als 0,5° beträgt, so würde daraus folgen, daß die Bestimmungen mindestens eine Genauigkeit von $\pm$ 5 % des Gesamtwertes erreichen. In der Tat wird bei den direkten Kontrollbestimmungen eine noch größere Genauigkeit erreicht:

1. 50 ccm 0,05 %ige Zuckerlösung wurden mit Essigsäure schwach angesäuert, auf dem Wasserbade auf 6,2 ccm eingeengt. Gefundene Drehung: 0,41°, d. h. 0,0508 % (statt 0,05 %).

2. 50 ccm 0,075 %ige Zuckerlösung wurden mit Essigsäure schwach angesäuert, auf dem Wasserbade auf 7,40 ccm eingeengt. Gefundene Drehung: 0,501°, d. h. 0,074 % (statt 0,075 %).

3. 50 ccm 0,10 %ige Zuckerlösung wurden mit Essigsäure schwach angesäuert, auf dem Wasserbade auf 7,05 ccm eingeengt. Gefundene Drehung: 0,695°, d. h. 0,098 % (statt 0,10 %).

4. 50 ccm 0,10 %ige Zuckerlösung wurden mit Essigsäure schwach angesäuert, auf dem Wasserbade auf 6,6 ccm eingeengt. Gefundene Drehung: 0,74 °, d. h. 0,098 % (statt 0,10 %).

Verlauf und Ergebnisse der einzelnen Versuche waren folgende:

1. Versuch. Frisches Plasma (FlNa) vom Pferd. Das Plasma wurde in die Fischblasen gefüllt und in zylindrische Gefäße, die physiologische Kochsalzlösung mit bzw. 0,20%, 0,10% und 0,05 % Traubenzucker enthielten, gehängt. Die nach 24 Stunden erfolgte polarimetrische Traubenzucker-Bestimmung der Außenflüssigkeit zeigte folgendes Verhalten: Die ursprünglich 0,20 %ige Traubenzuckerlösung zeigte einen Zuckergehalt von 0,153 %; die 0,10 %ige einen von 0,095 %, die 0,05 %ige einen von 0,075 %. — Die direkte Zuckerbestimmung im Plasma ergab 0,099 % Zucker.

2. Versuch. Ein Hund wurde in der Narkose aus der Carotis entblutet, das Blut in mit FlNa versehenen Gefäßen aufgefangen und sofort in die Fischblasen gefüllt. Ein Teil wurde gleichzeitig in einer elektrischen Zentrifuge zentrifugiert und im Plasma der Zucker sofort bestimmt. Die Fischblasen tauchten in Zuckerlösungen von genau 0,20, 0,10, 0,075 und 0,05 %. Die Zuckerbestimmung nach 24 Stunden ergab folgendes: Die ursprüngliche 0,20 %ige Lösung hatte nun einen Zuckergehalt von 0,214 %, die 0,10 %ige einen von 0,133 %, die 0,075 %ige einen von 0,163 %, die 0,05 %ige einen von 0,108 %. — Die direkte Zuckerbestimmung im Plasma ergab 0,231 % Zucker.

3. Versuch. Blut (FlNa) vom Hund (in der Narkose aus der Carotis entnommen). Sonst wie in Versuch 2. — Die sofort nach der Blutentnahme gefüllten Fischblasen tauchten in Zuckerlösungen von genau 0,20, 0,10 und 0,05 %. Nach 24 Stunden ergab die Zuckerbestimmung folgendes: Die ursprüngliche 0,20 %ige Zuckerlösung hatte nun einen Zuckergehalt von 0,190 %, die 0,10 %ige einen von 0,118 %, die 0,05 %ige einen von 0,069 %. — Die sofort vorgenommene direkte Zuckerbestimmung im Plasma ergab 0,197 % Zueker.

4. Versuch. Blut (FlNa) vom Hund (in der Narkose aus der Carotis entnommen). Sonst wie in Versuch 2. — Die sofort mit Blut gefüllten Fischblasen tauchten in Zuckerlösungen von genau 0,25 %, 0,20 %, 0,10 %, 0,05 %. Die Zuckerbestimmung nach 24 Stunden ergab folgendes: Die ursprünglich 0,25 %ige Lösung hatte nun einen Zuckergehalt von 0,24 %, die 0,20 %ige blieb unverändert, die 0,10 %ige hatte einen Zuckergehalt von 0,13 %, die 0,05 %ige einen von 0,095 %. — Die sofort vorgenommene direkte Zuckerbestimmung im Plasma ergab 0,22 % Zucker.

Zu einer Übersichtstabelle zusammengefaßt, sind diese Resultate kurz folgende:

Tabelle 1.

Zuckergehalt der Außenflüssigkeit in % vor nach der Dialyse	Veränderung um % des ursprünglichen Wertes
I. Serum (Pferd).	
$0{,}200 > 0{,}153$	23 %
$0{,}100 = 0{,}095$	[5 %]
$0{,}050 < 0{,}075$	50 %
Direkt bestimmter Zuckergehalt des Plasmas: 0,099 %	
II. Blut (bzw. Plasma) vom Hund.	
$0{,}200 \underset{<}{=} 0{,}214$	7 %
$0{,}100 < 0{,}133$	33 %
$0{,}075 < 0{,}163$	120 %
$0{,}050 < 0{,}108$	120 %
Direkt bestimmter Zuckergehalt des Plasmas: 0,231 %	
III. Blut (bzw. Plasma) vom Hund.	
$0{,}200 \underset{>}{=} 0{,}190$	[5 %]
$0{,}100 < 0{,}118$	18 %
$0{,}050 < 0{,}069$	38 %
Direkt bestimmter Zuckergehalt des Plasmas: 0,197 %	
IV. Blut (bzw. Plasma) vom Hund.	
$0{,}250 \geqq 0{,}240$	[4 %]
$0{,}200 = 0{,}20$	0 %
$0{,}100 < 0{,}130$	30 %
$0{,}050 < 0{,}095$	90 %
Direkt bestimmter Zuckergehalt des Plasmas: 0,22 %	

Tabelle 2.

Direkt bestimmte Zuckermenge	Durch osmotische Kompensation bestimmte Zuckermenge
I. 0,099 $^0/_0$	0,10 $^0/_0$
II. 0,231 $^0/_0$	etwas größer als 0,20 $^0/_0$
III. 0,197 $^0/_0$	0,2 $^0/_0$ (oder eine Spur weniger)
IV. 0,220 $^0/_0$	zwischen 0,25 und 0,20 $^0/_0$

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die durch osmotische Kompensation bestimmten Zuckerwerte mit einer die Erwartung wohl weit übertreffenden Genauigkeit sich mit den direkt gewonnenen Werten der Zuckerkonzentration der Blutflüssigkeit decken. Es ist hiermit der direkte Beweis geliefert, daß derjenige Zucker, den wir in der Blutflüssigkeit bestimmen, freier, echt gelöster Zucker ist.[1])

[1]) Über das Vorhandensein und die Beschaffenheit eines eventuell in den Blutkörperchen vorhandenen Zuckers ist hiermit noch nichts ausgesagt. In dieser Richtung sind weitere Untersuchungen im Gange.

Über die Beeinflussung der Autolyse durch Radiumemanation.

Von

S. Löwenthal-Braunschweig und E. Edelstein-Berlin.

(Aus der bakteriologischen und chemischen Abteilung des Pathologischen Institutes zu Berlin.)

(Eingegangen am 7. November 1908.)

Im Verlauf von Untersuchungen über den Einfluß von Radiumemanation auf den menschlichen Organismus war der eine von uns (L.) zu der Frage gelangt, an welchem der Bestandteile des tierischen Gewebes die von der Emanation ausgesandte Energie angreife, um ihre bereits früher festgestellte Heilwirkung zu äußern.

Da es nahe lag, diesen Angriffspunkt an gleicher Stelle zu suchen, wo sie für die Radiumstrahlung von Neuberg gefunden war, so wurde der Versuch nach dieser Richtung angestellt.

Neuberg[1]) hatte nämlich festgestellt, daß sowohl normale als auch in besonders hohem Maße carcinomatöse Gewebe durch Radiumbestrahlung einer beschleunigten Autolyse entgegengeführt werden, so daß der in Lösung gehende Stickstoff bei bestrahlten Proben bis zum vierfachen Betrage, wie in den Kontrollproben, ansteigt. Eine starke Beeinflussung hatte Wohlgemuth[2]) ebenfalls an tuberkulösen Lungen bei Bestrahlung gefunden.

Versuchsanordnung.

Das zu untersuchende Substrat (Kalbsleber, Carcinomgewebe usw.) wurde mit dem Messer oder der Fleischhackemaschine

---

[1]) Neuberg, Chemisches zur Carcinomfrage. Zeitschr. f. Krebsforschung 2, 1904; Verhandl. der deutsch. pathol. Ges. 1904, 157.

[2]) Wohlgemuth, Verhandl. der deutsch. pathol. Ges. 1904, 158.

möglichst fein zerkleinert und in genau gleichen Mengen in zwei weithalsige Pulvergläser getan, wovon das eine mit einer bestimmten Menge emanationshaltigen Wassers von bekannter Aktivität, das andere mit derselben Menge desselben Wassers versetzt wurde, dessen Emanationsgehalt durch längeres energisches Schütteln mit Luft beseitigt wurde.[1]) Zur Verhinderung der Fäulnis wurde jedem Gläschen 5 ccm Toluol zugesetzt, dann das Glas durch Kork mit Paraffinüberzug verschlossen und nach kräftigem Durchschütteln in den Brutschrank bei 37° gestellt. Der Inhalt blieb der Autolyse verschieden lange Zeit überlassen, von 4 Tagen bis zu 108 Tagen; nach Beendigung des Versuchs filtriert, und im Filtrat der Stickstoff in der üblichen Weise nach Kjeldahl bestimmt.

A. Autolyse von Kalbsleber.

Abkürzungen: R = mit Radiumemanation,
O = ohne Radiumemanation.

1. Versuch: 2 Gläschen (R und O) werden am 20./III. 08 in folgender Weise beschickt:

In R:		In O:
Leberbrei . .	150 g	Dasselbe mit Wasser (O)
Wasser (R) .	50 „	
Toluol . . .	5 „	

[1]) Die emanationshaltige Flüssigkeit war destilliertes Wasser, welches einem von der Radiogengesellschaft zur Verfügung gestellten „Emanator" entnommen wurde; in diesem Emanator wird das Wasser durch ein Radiumpräparat dauernd aktiviert, so daß es bei gleichmäßigem Verbrauch konstante Emanationswerte enthält. Zur Kontrolle wurde von Zeit zu Zeit eine Probe elektroskopisch bestimmt mittels des Fontaktoskops von Engler und Sieveking in der Modifikation nach Kohlrausch und Loewenthal (Bezugsquelle: Günther und Tegetmeyer in Braunschweig). Dabei ergab sich eine durchschnittliche Aktivität im Liter Wasser von vier Millionen Einheiten (Voltabfall pro Stunde) = 34,4 elektrostatische Einheiten.

Die Kontrollproben ohne Emanation wurden, wie oben angegeben, mit demselben Wasser angestellt, um Fehlerquellen zu vermeiden, und zwar empfiehlt sich das Ausschütteln mit Luft, gegenüber dem sonst geübten Kochen, da dies die Konzentration des in Spuren gelösten Radiumsalzes ändert, die Bakterien sowie den Luftgehalt der Flüssigkeit entfernt. Übrigens erwiesen sich alle diese Faktoren bei vergleichenden Untersuchungen als belanglos.

Nach drei Tagen ist R stark rötlich gefärbt, O mehr grünlich.

Am 26./III. 08: N-Bestimmung:

In 20 ccm von R: 0,348 g N,
„ 20 „ „ O: 0,3367 g N.

Nach 6^d ist also in O weniger N in Lösung gegangen als in R und zwar im Verhältnis 1 : 1,04. — Versuchsdauer 7^d.

2. Versuch vom 27./3. 08:

In R:		In O:
Leberbrei . .	90 g	Dasselbe mit Wasser (O)
Wasser (R) .	43 „	
Toluol . . .	5 „	

Vom dritten Tage an ebenfalls in R rötliche Verfärbung.

Am 31./III. 08:

In 15 ccm von R: 0,181 g N,
„ 15 „ „ O: 0,174 „ „

Verhältnis von O : R = 1 : 1,04. — Versuchsdauer 5^d.

3. Versuch vom 27./III. 08:

In R:		In O:
Leberbrei . .	45 g	Dasselbe mit Wasser (O)
Wasser (R) .	100 „	
Toluol . . .	5 „	

In den nächsten Tagen kein deutlicher Farbenunterschied.

Am 1./IV. 08:

In 15 ccm von R: 0,069 g N,
„ 15 „ „ O: 0,071 „ „

Verhältnis von O : R = 1 : 0,97. — Versuchsdauer 6^d.

B. Autolyse von Menschenlunge.

4. Versuch vom 30./III. 08: Normale Lunge:

In R:		In O:
Lungenbrei . .	30 g	Dasselbe mit Wasser (O)
Wasser (R) . .	20 „	
Toluol . . .	5 „	

In der nächsten Zeit kein deutlicher Farbenunterschied zwischen R und O.

Am 5./VI. 08:

In 20 ccm von R: 0,1303 g N,
„ 20 „ „ O: 0,1103 „ „

Verhältnis von O : R = 1 : 1,2. — Versuchsdauer 67^d^.

5. Versuch vom 3./IV. 08: Croupöse Pneumonie:

In R:		In O:
Lungenbrei . .	30 g	Dasselbe mit Wasser (O)
Wasser (R) . .	20 „	
Toluol . . .	5 „	

In der nächsten Tagen kein Farbenunterschied zwischen R und O.

Am 9./VI. 08:

In 20 ccm von R: 0,1677 g N,
„ 20 „ „ O: 0,1246 „ „

Verhältnis von O : R = 1 : 1,35. — Versuchsdauer 67^d^.

C. Autolyse von malignen Tumoren des Menschen.

6. Versuch: Retroperitoneales Sarkom, Metastase von einem Tumor des Oberschenkels, zum Teil erweicht.

Versuch vom 20./III. 08:

In R:		In O:
Tumorbrei . .	30 g	Dasselbe mit Wasser (O)
Wasser (R) . .	50 „	
Toluol . . .	5 „	

Nach 2^d^ Flüssigkeit in R stark rötlich, Sarkombrei schwimmt obenauf; in O gleichmäßige Verteilung der Partikel in der Flüssigkeit, gelbliche Farbe. Nach 4^d^ in R viel schlammiger Detritus, weniger grobe Partikel als in O.

Am 27./III. 08:

In 20 ccm von R: 0,139 g N,
„ 20 „ „ O: 0,1003 g N.

Verhältnis von O : R = 1 : 1,4. — Versuchsdauer 8^d^.

7. Versuch vom 3./IV. 08: Lebercarcinom, breiig erweicht:

In R:		In O:
Carcinombrei .	50 g	Dasselbe mit Wasser (O)
Wasser (R) . .	20 „	
Toluol . . .	5 „	

Vom dritten Tage ab in R Färbung stark rötlich, die vom zehnten Tage ab allmählich verblaßt.

Am 18./VII. 08:

In 10 ccm von R: 0,1428 g N,
„ 10 „ „ O: 0,1211 „ „

Verhältnis von O : R = 1 : 1,18. — Versuchsdauer 108[d].

8. Versuch vom 3./IV. 08: Von demselben Carcinombrei wird der Rest mit geglühtem Seesand verrieben, in der Buchnerschen Presse bei 200 Atmosphären abgepreßt, der Preßsaft filtriert und mit physiologischer Kochsalzlösung auf 150 ccm aufgefüllt. Von diesem Carcinomsaft wurden drei Portionen zu je 50 ccm verschieden lange der Autolyse unterworfen und zwar:

In R 1, 2, 3 je:		In O 1, 2, 3:
Carcinomsaft .	50 ccm	Dasselbe mit Wasser (O)
Wasser (R) .	10 „	
Toluol . . .	5 „	

1. Portion am 6./V. 08 untersucht:

In 20 ccm von R: 0,0352 g N,
„ 20 „ „ O: 0,0065 „ „

Verhältnis von O : R = 1 : 5,41. — Versuchsdauer 33[d].

2. Portion am 26./V. 08 untersucht:

In 20 ccm von R: 0,028 g N,
„ 20 „ „ O: 0,00588 g N.

Verhältnis von O : R = 1 : 4,76. — Versuchsdauer 53[d].

3. Portion am 30./V. 08 untersucht:

In 20 ccm von R: 0,02268 g N,
„ 20 „ „ O: 0,0084 g N.

Verhältnis von O : R = 1 : 2,7. — Versuchsdauer 57[d].

D. Autolyse von Mäusecarcinom.[1])

9. Versuch vom 11./IV. 08:

In R:		In O:
Mäusecarcinombrei .	3 g	Dasselbe mit Wasser (O)
Wasser (R) . . .	30 „	
Toluol	5 „	

[1]) Den betreffenden Tumor verdanke ich Herrn Dr. Gierke vom Pathologischen Institut zu Berlin, jetzt in Karlsruhe i. B. Intra vitam hatte sich dieser Tumor gegenüber wochenlang fortgesetzten Einspritzungen von 1 ccm Wasser (R) pro Tag in die Rückenhaut der Maus völlig refraktär erwiesen. (L.)

Am 15./VII. 08:

In 20 ccm von R: 0,02268 g N,
„ 20 „ „ O: 0,02464 „ „

Verhältnis von O : R = 1 : 0,92. — Versuchsdauer 98[d].

Wir fanden also bei unseren Versuchen fast durchweg eine mehr oder minder erhebliche Steigerung des autolytischen Vorganges durch Zusatz von Radiumemanation; und zwar war diese abhängig: 1. von der Dauer der Einwirkung; 2. von der Art des Substrates. Um diese Abhängigkeit in eine Formel zu bringen, wären größere systematische Versuchsreihen notwendig. Aber aus den bisherigen Versuchen läßt sich schon immerhin mit Sicherheit folgendes ableiten (s. u. Tabelle):

Die Steigerung der Autolyse beginnt schon in den ersten vier bis fünf Tagen (Kalbsleber);

sie ist bei pneumonischer Lunge größer als bei normaler (1,35 : 1,2);

sie ist erheblich stärker bei Sarkom (schon nach sieben Tagen 1,4) als bei Kalbsleber (nach sieben Tagen 1,04) und auch als bei Menschenlunge;

die höchst beobachtete Zahl findet sich bei der Autolyse von Carcinomsaft (1 : 5,41). Bei diesem erreicht die Beschleunigung der Autolyse durch Radiumemanation ihr Maximum wahrscheinlich in der Zeit zwischen dem 33. und 53. Tage; dann wird der Unterschied zwischen R und O wieder geringer.

Mäusecarcinom verhält sich bei der Autolyse nicht wie der maligne Tumor des Menschen.

Neben der zahlenmäßigen Steigerung der Autolyse läßt sich in vielen Fällen, besonders bei Kalbsleber und Sarkombrei, ein Einfluß der Emanation auf die Färbung und die sichtbare Zerstörung der festen Bestandteile vom dritten Tage an beobachten, ganz ähnlich wie dies Neuberg schon bei seinen Bestrahlungsversuchen gefunden hatte.

Tabelle.

Substrat	Versuchs-dauer	Verhältnis von O zu R
Kalbsleber	4 Tage	1 : 1,04
„	6 „	1 : 1,04
„	6 „	1 : 0,97 (?)
Normale Lunge	67 „	1 : 1,2
Pneumonische Lunge	67 „	1 : 1,35
Carcinomsaft	33 „	1 : 5,41
„	53 „	1 : 4,76
„	57 „	1 : 2,7
Carcinombrei	108 „	1 : 1,18
Sarkom	7 „	1 : 1,4
Mäusecarcinom	98 „	1 : 0,92 (?)

Beeinflussung der Autolyse durch anorganische Kolloide.

Fünfte Mitteilung.

Über die Bedingungen der biologischen Unwirksamkeit des nicht stabilisierten kolloiden Silbers.

Von

M. Ascoli und G. Izar.

(Aus dem Institut für spezielle Pathologie der Universität Pavia.)

(Eingegangen am 27. Oktober 1908.)

Mit 1 Figur im Text.

In der ersten Mitteilung[1]) stellten wir fest, daß die Leberautolyse durch Zusatz nicht stabilisierten, nach der Methode von Bredig bereiteten kolloiden Silbers stark aktiviert wird; dieses Resultat wurde kürzlich von Randacio[2]) unter der Leitung von Cesare Biondi bestätigt und auf das kolloide Quecksilber ausgedehnt. Weitere daraufhin unternommene Stoffwechselversuche[3]) am Menschen ergaben, daß jener in vitro beobachteten Anfachung in vivo eine erhebliche Steigerung der N-Ausfuhr entspricht, daß dieselbe aber bei intravenöser Einspritzung geringer Mengen kolloiden Metalles (ca. 3 mg) nur dann hervortritt, wenn die betreffende Lösung durch Zusatz von etwas Gelatine stabilisiert ist. Es bestand demnach zwischen der in vitro und in vivo gezeigten Wirkung insofern ein Unterschied, als unter ersteren Versuchsbedingungen die

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 4.

[2]) Ref. in „Policlinico“ 15, Sez. prat. S. 946.

[3]) Diese Zeitschr. 5, 394, 1907 und Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 31; diese Stoffwechselwirkung konnten vor kurzem Filippi und Rodolico (Archivio di Farmacologia 7, 313ff.) als auch für das Kaninchen zutreffend bestätigen.

Stabilisierung zur Entfaltung der eigenartigen Wirkung nicht erforderlich erschien, unter letzteren hingegen, beim Unterbleiben des Gelatinezusatzes sich die Einverleibung des Kolloids wirkungslos erwies.

Um diesem abweichenden Verhalten auf den Grund zu kommen, stellten wir weitere Untersuchungen an. Zunächst seien die Protokolle einiger Versuche angeführt, welche die früheren Befunde bestätigen (Tab. 1 u. 2); die Technik blieb dieselbe, die wir in den früheren Untersuchungen herangezogen haben; das Resultat erhärtet die Tatsache, daß elektrisch hergestelltes kolloidales Ag, gleichgültig ob stabilisiert oder nicht, die Leberautolyse anzufachen imstande ist.

Weiterhin unternahmen wir einige Tierversuche an Kaninchen, in denen das Verhalten der Körpertemperatur nach Einspritzung von stabilisiertem und nicht stabilisiertem Hydrosol vergleichend geprüft wurde.[1]) Wie aus beigegebenen Kurven ersichtlich ist, fielen sie in demselben Sinne aus wie die früheren den Stoffwechsel betreffenden Versuche am Menschen: das stabilisierte Silber (in der Menge von 2 ccm = 0,3 mg Ag pro Kilogramm Körpergewicht) erwies sich wirksam im Gegensatz zu dem in derselben Menge indifferent sich verhaltenden, nicht stabilisierten Kolloide: ersteres rief Temperaturerhöhung hervor, letzteres nicht. In diesen Versuchen konnte auch der Einfluß von massiven Dosen (20 ccm = 3,8 mg Ag pro Kilogramm Körpergewicht), welche beim Menschen natürlich unterbleiben mußten, in den Kreis unserer Untersuchungen gezogen werden: in diesen Mengen bewirkte auch das nicht stabilisierte Kolloid Temperaturerhöhung, wohl aber fiel dieselbe stets deutlich geringer und von kürzerer Dauer als bei Einverleibung gleicher Mengen desselben aber stabilisierten Hydrosols aus.

Nachdem die vorgenommene Erweiterung der Versuche den eingangs erwähnten Befund bestätigt und präzisiert hatte, bemühten wir uns, seine Ursache zu klären. Da das einverleibte Metall im lebenden Organismus im Gegensatze zu den

[1]) Ähnliche Versuche sind inzwischen von J. und G. Bourguignon — Compt. rend. 64, 1090, 1908 — mitgeteilt worden; unsere Resultate stimmen mit denjenigen dieser Autoren vollständig überein.

Tabelle 1.

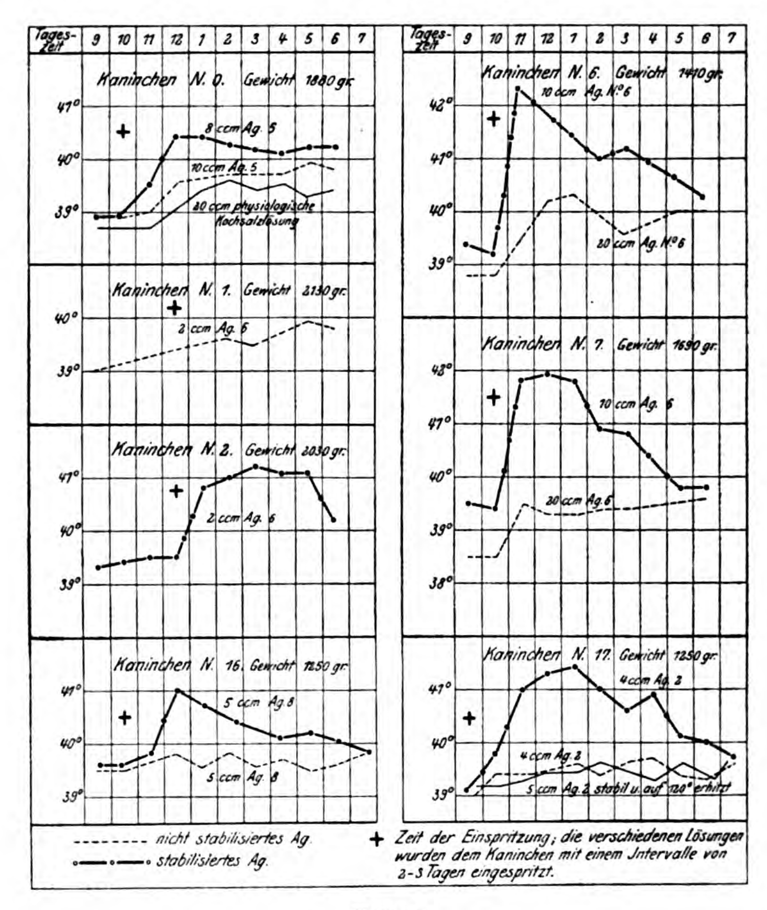
Menge des Leberbreies gr	H_2O ccm	Versuchsdauer Stunden	Ag Sol ccm	Nach Koagulation in 5 ccm des Filtrats anwesende N-Menge mg
20	50	—	—	5,04 4,62
20	50	96	—	7,28 7,00
20	49	96	1 nicht stabilisiert	8,82 8,68
20	49	96	1 stabilisiert	8,68 8,40
20	45	96	5 nicht stabilisiert	12,32 12,46
20	45	96	5 stabilisiert	11,90 12,18
20	30	96	20 nicht stabilisiert	13,86 13,86
20	30	96	20 stabilisiert	14,00 14,28

Tabelle 2.

Menge des Leberbreies gr	H_2O ccm	Versuchsdauer Stunden	Ag Sol ccm	Nach Koagulation in 5 ccm des Filtrats anwesende N-Menge mg
20	50	—	—	6,16 6,30
20	50	90	—	21,70 21,84
20	30	90	20 nicht stabilisiert	28,42 28,70
20	30	90	20 stabilisiert	28,56 28,70

Autolyseversuchen mit den Geweben erst nachdem es eine Zeitlang in der Blutbahn verweilt hat, in Berühung kommt, war es am naheliegendsten, von den in Betracht kommenden Möglichkeiten unser Augenmerk auf diesen Umstand zu richten

und den Grund der Unwirksamkeit, resp. geringeren Wirksamkeit des nicht stabilisierten Kolloids zunächst in der Beeinflussung, die es durch das Blut erfährt, zu suchen. Die Stichhaltigkeit dieser Annahme war der experimentellen Prüfung



Kurven.

zugänglich, indem in den Autolyseversuchen durch vorherigen Zusatz von defibriniertem Blute zu den Hydrosolen die Verhältnisse des lebenden Organismus tunlichst nachgeahmt und geprüft wurde, ob unter diesen Bedingungen die Autolysebeschleunigung durch das nicht stabilisierte Kolloid unterblieb. Als störendes Nebenmoment war hier die Hemmung der Autolyse an sich durch den Blutzusatz mit zu berücksichtigen, welche

die Klarheit der Resultate zu trüben geeignet erschien. Diese Fehlerquelle konnte dadurch ausgeschaltet werden, daß der Grad dieser Hemmung in zweckmäßigen Kontrollversuchen bestimmt wurde. Einem weiteren möglichen Einwande mußte noch begegnet werden: die Versuche von Erben[1]) und Preti[2]) haben nämlich gezeigt, daß sich autolytische Vorgänge auch im defibrinierten Blute vollziehen; ihre mögliche Aktivierung durch den Ag-Zusatz hätte sich nun störend geltend machen und eine tatsächlich nicht stattgefundene Beschleunigung der Leberautolyse vertäuschen können. Die in der folgenden Tabelle a angeführten Versuche zeigen aber, daß bei der von

Tabelle a.

Defibriniertes Blut ccm	H_2O ccm	Versuchsdauer Stunden	Ag-Sol nicht stabilisiert ccm	Ag-Sol stabilisiert ccm	Nach Koagula in 5 ccm des Filtrats anwesende N-Menge mg
50	100	—	—	—	6,5 6,6
50	100	96	—	—	11,7 12,0
50	95	96	5	—	12,1 12,3
50	95	96	—	5	12,0 11,9
50	80	96	20	—	12,2 12,0
50	80	96	—	20	11,8 11,9

uns befolgten Technik die Autolyse des defibrinierten Blutes durch Zusatz von Ag nennenswerte Beschleunigung nicht erfährt. Nach alledem gestaltete sich die Anordnung der Versuche im einzelnen folgendermaßen, daß die Leberautolyse erstens allein, zweitens bei Zusatz von Blut, drittens von entsprechenden Mengen 15′ oder 30′ vorher bereiteter Mischungen von defibriniertem Rinderblut und stabilisiertem Ag, in Parallelversuchen

[1]) Erben, Münch. med. Wochenschr. 1906, 2567.
[2]) L. Preti, Zeitschr. f. physiol. Chem. 52, 485.

von Blut und nicht stabilisiertem Kolloid verglichen wurde. In weiteren Parallelversuchen erfolgte der Blutzusatz 15′ oder 30′ nachdem Leberaufschwemmung und Ag-Sol zusammengebracht worden waren; endlich wurden Parallelversuche angesetzt, in den die Leberaufschwemmung zuerst mit defibriniertem Blute, und erst 15′ bis 30′ nachher mit kolloidem Ag versetzt wurde.

Tabelle 3.

120 stündige Autolyse von 20 g Leberbrei bei Zusatz von				Nach Koagulation in 5 ccm des Filtrates anwesende N-Menge	Bemerkungen
H_2O	defibrinierten Blut	nicht stabilisiertem Ag-Sol	stabilisiertem Ag-Sol		
ccm	ccm	ccm	ccm	mg	
50	—	—	—	4,20 4,48	Kontrollversuche, in denen die Bestimmung des nicht koagulablen N vor der Autolyse erfolgte.
20	30	—	—	5,32 5,60	
50	—	—	—	16,80 17,36	
30	—	20	—	28,00 28,98	
20	30	—	—	12,96 13,52	
—	30	20	—	13,28 13,84	Der Blutzusatz erfolgte 15′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
—	30	—	20	24,12 24,40	
—	30	20	—	13,38 13,38	Das Blut wurde zuerst mit dem Silber versetzt und nach 15′ zu der Leberbreiaufschwemmung hinzugesetzt.
—	30	—	20	16,60 16,74	
—	30	20	—	13,38 13,66	Der Silberzusatz erfolgte 15′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
—	30	—	20	14,78 14,92	

Es geht aus den Tabellen zweifellos hervor, daß die beschleunigende Wirkung des nicht stabilisierten Hydrosols auf die Autolyse durch das defibrinierte Blut sehr stark gehemmt und sogar aufgehoben wird,

Tabelle 4.

72 stündige Autolyse von 20 g Leberbrei bei Zusatz von					Nach Koagulation in 25 ccm des Filtrats anwesende N-Menge	Bemerkungen
H_2O ccm	defibrinierten Blut ccm	Blutserum ccm	nicht stabilisiertem Ag-Sol ccm	stabilisiertem Ag-Sol ccm	mg	
200	20	—	—	—	5,18	Kontrollprobe (Bestimmung des nicht koagulablen N vor der Autolyse).
220	—	—	—	—	26,32	
200	—	—	20	—	42,78	
200	20	—	—	—	13,02	
180	20	—	20	—	15,12	Der Blutzusatz erfolgte 30′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
180	20	—	—	20	29,96	
180	20	—	20	—	14,00	Das Blut wurde zuerst mit dem Silber versetzt und nach 30′ zu der Leberbreiaufschwemmung hinzu gesetzt.
180	20	—	—	20	25,34	
180	20	—	20	—	13,72	Der Silberzusatz erfolgte 30′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
180	20	—	—	20	15,96	
200	—	20	—	—	5,60	Kontrollprobe (Bestimmung des nicht koagulablen N vor der Autolyse).
200	—	20	—	—	21,28	
180	—	20	20	—	31,50	Der Serumzusatz erfolgte 30′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
180	—	20	—	20	31,22	
180	—	20	20	—	22,12	Das Serum wurde zuerst mit dem Silber versetzt und nach 30′ zu der Leberbreiaufschwemmung hinzugesetzt.
180	—	20	—	20	22,68	
180	—	20	20	—	10,36	Der Silberzusatz erfolgte 30′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
180	—	20	—	20	12,18	

während dies für das stabilisierte Kolloid so gut wie gar nicht der Fall ist. Im letzteren Falle ist zwar die Anfachung der Autolyse je nach den Umständen verschieden, immer aber deutlich erhalten: das stabilisierte Ag-Sol entfaltet seine maximale Wirkung, wenn der Blutzusatz nach dem Ag-

Tabelle 5.

80 stündige Autolyse von 20 g Leberbrei bei Zusatz von				Nach Koagulation in 25 ccm des Filtrats anwesende N-Menge	Bemerkungen
H_2O ccm	Serum ccm	nicht stabilisiertem Ag-Sol ccm	stabilisiertem Ag-Sol ccm	mg	
200	20	—	—	8,68	Kontrollprobe (Bestimmung des nicht koagulablen N vor der Autolyse).
220	—	—	—	21,58	
200	—	20	—	29,82	
200	20	—	—	15,54	
180	20	20	—	22,96	Der Serumzusatz erfolgte 30′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
180	20	—	20	23,10	
180	20	20	—	15,24	Das Serum wurde zuerst mit dem Silber versetzt und nach 30′ zu der Leberbreiaufschwemmung hinzugesetzt.
180	20	—	20	16,38	
180	20	20	—	11,76	Der Silberzusatz erfolgte 30′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
180	20	—	20	12,46	

Zusatz erfolgt, eine sehr geringfügige dagegen, wenn das Gegenteil stattfindet; stärker tritt der Effekt in jenen Versuchen zutage, in denen Blut und Ag zuerst zusammengebracht und nach einiger Zeit zur Leberaufschwemmung hinzugefügt wurden. Diese merkwürdigen Unterschiede verdienen für sich besonders hervorgehoben und analysiert zu werden; vielleicht stehen sie mit der Natur der Autolysehemmung durch das Blut, deren

Mechanismus ja nicht endgültig geklärt ist,[1]) in Zusammenhang. Für die uns hier näher interessierende Frage sind sie aber von untergeordneter Bedeutung.

Eine weitere Reihe von Versuchen widmeten wir der Frage, ob das Blutserum gleichfalls eine ähnlich verschiedene Wirkung auf die Beschleunigung der Autolyse durch Ag-Sol ausübt, je nachdem letzteres stabilisiert ist oder nicht. In diesen Experimenten wurde unter im übrigen gleicher Versuchsanordnung das defibrinierte Blut durch Rinderblutserum ersetzt.

Tabelle 6.

120stündige Autolyse von 20 g Leberbrei bei Zusatz von				Nach Koagulation in 5 ccm des Filtrats anwesende N-Menge	Bemerkungen
H_2O	Serum	nicht stabilisiertem Ag-Sol	stabilisiertem Ag-Sol		
ccm	ccm	ccm	ccm	mg	
50	—	—	—	4,90 5,30	Kontrollversuche (Bestimmung des nicht koagulablen N vor der Autolyse).
20	30	—	—	5,60 5,88	
50	—	—	—	10,64 10,78	
30	—	20	—	17,36 17,78	
20	30	—	—	7,14 7,42	
—	30	20	—	12,74 13,02	Der Serumzusatz erfolgte 15′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
—	30	—	20	13,30 13,72	
—	30	20	—	7,84 8,12	Das Serum wurde zuerst mit dem Silber versetzt und nach 15′ zu der Leberbreiaufschwemmung hinzugesetzt.
—	30	—	20	8,24 8,38	
—	30	20	—	6,24 6,66	Der Silberzusatz erfolgte 15′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
—	30	—	20	6,22 6,78	

[1]) J. Baer, Arch. f. experim. Pathol. u. Ther. 56.

Tabelle 7.

120 stündige Autolyse von 20 g Leberbrei bei Zusatz von				Nach Koagulation in 5 ccm des Filtrats anwesende N-Menge	Bemerkungen
H_2O	Serum	nicht stabilisiertem Ag-Sol	stabilisiertem Ag-Sol		
ccm	ccm	ccm	ccm	mg	
30	20	—	—	5,54 6,10	Kontrollprobe (Bestimmung des nicht koagulablen N vor der Autolyse).
30	20	—	—	19,04 19,18	
30	—	20	—	27,72 28,28	
10	20	20	—	22,40 22,82	Der Serumzusatz erfolgte 15′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung
10	20	—	20	23,10 23,38	
10	20	20	—	18,90 19,18	Das Serum wurde zuerst mit dem Silber versetzt und nach 15′ zu der Leberbreiaufschwemmung hinzugesetzt.
10	20	—	20	18,76 19,04	
10	20	20	—	17,44 17,72	Der Silberzusatz erfolgte 15′ nach Bereitung der übrigen Aufschwemmung.
10	20	—	20	17,44 17,72	

Das Ergebnis ist demnach folgendes, daß das Verhalten des Blutserums mit demjenigen des defibrinierten Blutes nicht übereinstimmt: der Einfluß des Blutserums auf die Beschleunigung der Autolyse durch kolloides Ag ist — im Gegensatze zu jenem des Blutes — wohl gleichartig, sei es, daß das Ag stabilisiert ist oder nicht.

Die Reihenfolge, in welcher der Zusatz von Kolloid und Serum zur Leberbreiaufschwemmung geschieht, ist auch hier von entscheidender Bedeutung. Wird das Blutserum nachträglich hinzugesetzt, so findet eine starke Aktivierung statt,

wie das beim Zusatz von Blut zum stabilisierten Kolloide der Fall war. Bei Zusatz der kurze Zeit sich selbst überlassenen Mischung Ag-Sol + Serum ist nur minimale Anfachung zu beobachten. Erfolgt aber der Silberzusatz einige Zeit nachdem die Leberbreiaufschwemmung mit dem Blutserum versetzt wurde, so erhält man ein ganz unerwartetes auffallendes Resultat: es bleibt nicht nur jegliche Anfachung der Autolyse aus, sondern wir begegnen einer Hemmung derselben, die bedeutend stärker ausfällt als die durch das Blutserum allein bewirkte. Es liegen offenbar sehr komplizierte Verhältnisse vor, die wie die früher beschriebenen eine eingehende ad hoc gerichtete Analyse dringend erfordern. Hier kommt es uns aber nur auf den Umstand an, daß das Blutserum dem stabilisierten und nicht stabilisierten AgSol gegenüber in bezug auf ihre die Autolyse beschleunigende Wirkung das gleiche Verhalten aufweist, während für das defibrinierte Blut das Gegenteil bewiesen werden konnte.

Es sei an dieser Stelle daran erinnert, daß Iscoveso[1]) die Ursache der Unwirksamkeit des nicht stabilisierten Kolloides auf den lebenden Organismus in der von ihm im Reagensglas erwiesenen Fällbarkeit desselben durch Blutserum (im Gegensatz zur Unfällbarkeit des stabilisierten) gesucht hat. In bezug auf die Aktivierung der Autolyse führt aber, wie wir sahen, der vorherige oder nachträgliche Zusatz von Blutserum zum Ag-Sol zu demselben Resultate, sei es, daß letzteres stabilisiert ist oder nicht; demnach scheint uns die angedeutete Auffassung, die ja viel für sich zu haben schien, unsere Befunde nicht mehr ausreichend erklären zu können.

Endlich haben wir eine Reihe von Versuchen ausgeführt, in welchen der Leberbrei statt mit destilliertem Wasser mit 0,85 % Kochsalzlösung aufgenommen wurde.

Aus Tabellen 8 bis 10 ergibt sich, daß der einfache Zusatz von Kochsalz die durch das nicht stabilisierte Ag-Sol hervorgebrachte Autolysebeschleunigung aufhebt, während der aktivierende Effekt desselben aber stabilisierten Kolloides fast ungeschmälert besteht.

---

[1]) Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1907, 63, 87.

Tabelle 8.

Menge des Leberbreies g	H_2O ccm	Physiologische Kochsalzlösung ccm	Versuchsdauer Stunden	Ag-Sol ccm	Nach Koagulation in 5 ccm des Filtrats anwesende N-Menge mg
20	50	—	—	—	6,72 6,72
20	50	—	72	—	9,10 9,52
20	—	50	72	—	8,68 9,80
20	45	—	72	5 nicht stabilisiert	11,48 12,04
20	—	45	72	5 nicht stabilisiert	8,96 9,52
20	45	—	72	5 stabilisiert	11,96 12,04
20	—	45	72	5 stabilisiert	11,20 11,48

Tabelle 9.

Menge des Leberbreies g	H_2O ccm	Physiologische Kochsalzlösung ccm	Versuchsdauer Stunden	Ag-Sol ccm	Nach Koagulation in 5 ccm des Filtrats anwesende N-Menge mg
20	50	—	—	—	4,62 5,04
20	50	—	96	—	7,00 7,28
20	—	50	96	—	7,28 7,70
20	30	—	96	20 nicht stabilisiert	13,86 13,86
20	—	30	96	20 nicht stabilisiert	7,38 7,52
20	30	—	96	20 stabilisiert	14,00 14,28
20	—	30	96	20 stabilisiert	12,46 12,32

Tabelle 10.

Menge des Leberbreies g	H_2O ccm	Physiologische Kochsalz-Lösung ccm	Versuchsdauer Stunden	Ag-Sol ccm		Nicht koagulables Gesamt-N g
50	450	—	—	—	6,2	0,174
50	450	—	48	—	10,2	0,286
50	420	30	48	—	10,5	0,294
50	425	—	48	25 stabilis.	15,0	0,420
50	395	30	48	25 stabilis.	14,6	0,409
50	425	—	48	25 nicht stabilis.	14,7	0,412
50	395	30	48	25 nicht stabilis.	10,8	0,303

Zusammenfassung der Ergebnisse:

1. Ag-Sol, gleichgültig ob stabilisiert oder nicht, beschleunigt die Leberautolyse.

2. Minimale Mengen stabilisierten Ag-Sols rufen Temperaturerhöhung hervor, gleiche Mengen des nicht stabilisierten Kolloids hingegen nicht.

3. In massiven Dosen bewirkt auch das nicht stabilisierte Hydrosol Temperaturerhöhung, die aber deutlich geringer und von kürzerer Dauer ist als bei Einverleibung gleicher Mengen stabilisierten Hydrosols.

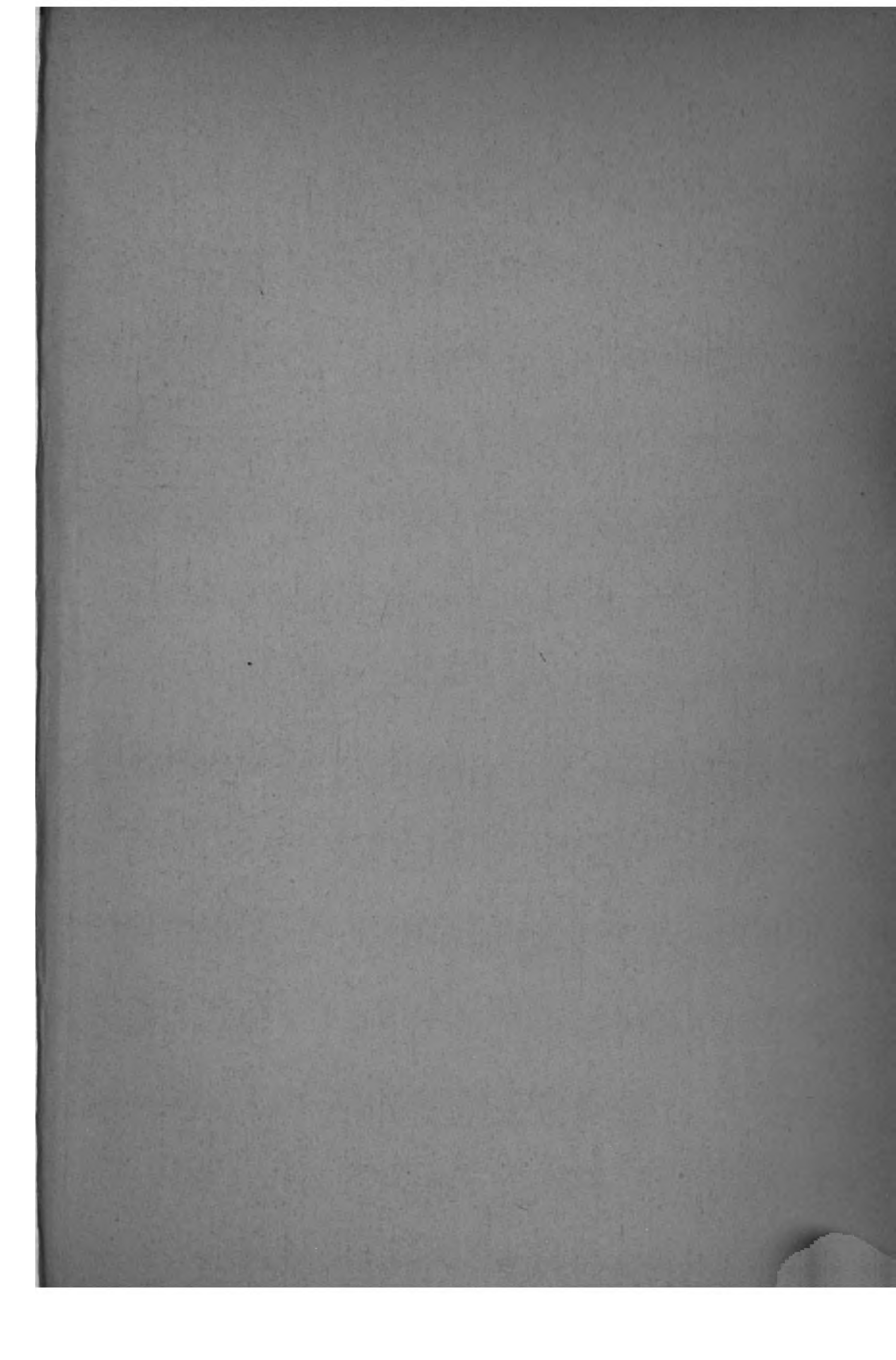
4. Die Beschleunigung der Leberautolyse durch das nicht stabilisierte Ag-Sol wird durch Zusatz von defibriniertem Blute gehemmt oder aufgehoben, während dies für das stabilisierte Kolloid nicht der Fall ist.

5. Der Einfluß des Blutserums auf die Autolysenbeschleunigung durch Ag-Sol ist hingegen gleichartig, sei es, daß das letztere stabilisiert ist oder nicht.

6. Der Zusatz von Kochsalz läßt die Anfachung der Autolyse durch das stabilisierte Ag-Kolloid unberührt, hemmt aber die durch nicht stabilisiertes Ag-Sol bewirkte.

Autorenverzeichnis.






Princeton University Library
32101 079670996